UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

ENDOCRINOLOGIA CLINICĂ

Curs de prelegeri

Chişinău-2004

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA

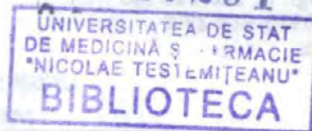
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ SI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIŢANU

CATEDRA DE ENDOCRINOLOGIE

ENDOCRINOLOGIA CLINICĂ

Curs de prelegeri

Redactor ştiinţific: Z. Anestiadi, şefa Catedrei de Endocrinologie a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", profesor universitar



Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Chişinău–2004

CZU 616.43(075.8)
E 52

Aprobat şi recomandat spre editare de Consiliul metodic central al USMF *Nicolae Testemiţanu* din 6.11.03

Colectivul de autori:
Conferenţiari: L. Zota; L. Alexeev; Gh. Caradja; V. Rusnac; L. Vudu; dr. şt. med. V. Anestiadi şi T. Tudose; dr. L. Darciuc; secundari clinici: Z. Alexa, V. Harbuz, L. Marcoci

Redactor: Silvia Donici
Redactor coordonator: Lidia Ciobanu
Machetare computerizată: Natalia Tacu

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Endocrinologia clinică: Curs de prelegeri / L. Zota, L. Alexeev, Gh. Caradja,...; red. şt.: Z. Anestiadi; Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu". Catedra de Endocrinologie. - Ch.: Centrul Ed.-Poligr. "Medicina", 2004. - 344 p.
Bibliogr. p. 326-328 (30 tit.)
ISBN 9975-918-29-8
300 ex.

616.43(075.8)

ISBN 9975-918-29-8

PREFAȚĂ

Aceasta este prima carte de Endocrinologie în limba română, scrisă de colaboratorii Catedrei de Endocrinologie sub redacția profesorului universitar Zinaida Anestiadi, şefa Catedrei de Endocrinologie a Universității de Stat de Meidicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu".

Cartea apare la timpul potrivit, completând lipsa de literatură în domeniul endocrinologiei pentru studenţi. Ea prezintă o generalizare a experienţei bogate acumulate de autori în predarea endocrinologiei în cadrul învăţământului superior medical.

Conținutul lucrării este menţinut la un nivel ştiinţific înalt şi se deosebeştre prin prezentarea concisă a unor probleme ample.

Cartea va fi utilă nu numai pentru studenţii medici, dar şi pentru medicii de diverse specialități.

RECTORUL
USMF "Nicolae Testemițanu"
academician al AȘ a RM
dr. hab. în șt. med.. profesor universitar

ION ABABII

Prelegerea I

INTRODUCERE ÎN ENDOCRINOLOGIE

Endocrinologia (de la gr. *endon* – înăuntru, *krinein* – a elimina şi *logos* – ştiinţă) este ştiinţa ce studiază structura şi funcţiile sistemului endocrin, biosinteza, acţiunile şi metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic şi patologic. Termenul de hormon (de la gr. *hormauo* – a pune în mişcare, a stimula) a fost intodus de *Bayllis* şi *Starling* în 1905.

La ora actuală s-a stabilit că sistemul endocrin este format din glande endocrine, numite şi "tradiţionale" (hipofiza, tiroida, paratiroidele, suprarenalele, gonadele, epifiza, timusul) şi din celule dispersate în alte orane şi ţesuturi care alcătuiesc *sistemul endocrin difuz*. Meritul în descoperirea unor astfel de celule aparţine savantului englez *Pearce* care în 1966 a individualizat un ansamblu de celule cu origine comună în creasta neurală, capabile să capteze şi să decarboxileze precursorii aminelor biogene (*Amine Precursor uptake* and *Decarboxylase* – APUD). Sistemul endocrin difuz cuprinde şi celulele aparatului digestiv, care secretă numeroşi hormoni gastrointestinali: gastrin, peptidul gastroinhibitor (GRP), peptidul vasoactiv intestinal (AVP), substanţa-P, enteroglucagonul etc., precum şi celulele din pancreas, rinichi, inimă ş. a.

Sistemul endocrin controlează:

- creşterea şi dezvoltarea pre- şi postnatală;
- metabolismele intermediare (proteic, glucidic, lipidic, mineral, hidro-electrolitic);
- reproducerea;
- transformările maligne şi promovarea creşterii unor tumori.

Glandele endocrine tradiţionale au următoarele particularităţi:

- structură glandulară;
- produc hormoni;
- nu au canale excretorii;
- secretă produsele activităţii sale direct în sânge.

Hormonii produşi de glandele endocrine "tradiţionale", numiţi hormoni "tradiţionali", au următoarele particularităţi:

- sunt produşi de structuri glandulare specializate;
- sunt secretaţi direct în sânge;

- au structura chimică specifică;
- exercită influenţă generală asupra organismului, posedă acţiune la distanţă.

Acţiunea biologică a hormonilor "tradiţionali":

- activează permeabilitatea membranelor celulare pentru metaboliţi, asigurând participarea lor la toate formele de metabolism;
- participă la reglarea funcţiilor vitale ale organismului: creştere, dezvoltare, diferenţierea funcţiei ţesuturilor, respiraţie, circulaţie, digestie, reproducere;
- participă la asigurarea activităţii sistemului imun, a rezistenţei organismului la stres şi adaptarea la mediul ambiant.

La ora actuală s-a stabilit că hormonii, în calitate de elemente informaţionale care activează prin intermediul unor receptori capabili să-i recunoască, pot acţiona:

- la distanţă, pe organe ţintă, la care ajung pe cale circulatorie;
- local, dar pe alte celule decât cele care i-au produs, exercitând o *acţiune paracrină*, şi pe celula care i-a produs – *acţiune autocrină.*

Aşa substanţe bilogic active cum sunt glucoza, acizii graşi liberi, prostaglandinele sunt numite *parahormoni,* deoarece sunt produse în diverse ţesuturi, care nu au structură glandulară specifică.

Hormonii produşi de celulele sistemului nervos şi care sunt eliberaţi în circulaţia sanguină sistemică, se numesc *neurohormoni.*

Hormonii "locali", produşi de neuronii cerebrali şi care influentează activitatea unor neuroni vecini, sunt numiţi *neuromodulatori. Neurotransmiţătorii* sunt mesagerii eliberaţi numai la nivelul sinapselor neuronale, unde pot declanşa potenţiale de acţiune.

Sistemul nervos şi cel endocrin asigură transmiterea informaţiei între celule şi ţesuturi, asigurând funcţionarea organismului ca un tot întreg. Actualmente a devenit evidentă capacitatea unor hormoni de a funcţiona ca neuromodulatori sau neurotransmiţători între cele două sisteme, stabilindu-se o zonă importantă de suprapunere. Astfel, mesagerii informaţiei sistemului endocrin sunt *hormonii,* substanţe secretate de celule (organe) specializate, transportate spre alte ţesuturi cărora le reglează funcţiile. Acţiunea hormonilor este mediată de *receptori,* structuri macromoleculare membranare, citoplasmatice sau genetice cu care aceştea interacţionează specific.

Legătura dintre sistemul nervos şi cel endocrin este realizată de *hipotalamus*, o parte a diencefalului.

Hipotalamusul influentează eliberarea hormonilor hipofizari pe cale neuronală, direct prin tractul hipotalamo-hipofizar în hipofiza posterioară şi pe cale vasculară, prin sistemul port hipotalamo-hipofizar în hipofiza anterioară. Influentează, de asemenea, activitatea medulo-suprarenalei şi a pancreasului endocrin prin legăturile sale eferente simpatice.

Impreună cu hipofiza (cu hormonii tropi hipofizari) constituie sistemul neuro-hormonal integru, funcţia căruia este menţinută prin mecanismul specific „feed-back" (conexiune inversă). Acesta include, de asemenea, neurohormonii hipotalamici – *releasing factors* – care sporesc eliberarea hormonilor tropi adenohipofizari *"liberine"* sau inhibă – *"statine"*.

La baza activităţii sistemului endocrin stau hormonii produşi de componenţii săi enumeraţi în continuare.

Hipotalamusul (partea medio-bazală) produce releasing hormoni (factori de origine polipeptidică);

Hipofiza, lobul anterior (adenohipofiza)

- adrenocorticotrop (ACTH) polipeptidă;
- somatotropină, hormonul de creştere (STH, GH) (*peptid growth hormon*);
- prolactină (PRL) – peptidă;
- tireotrop (hormon tireostimulator) – TSH (glicoproteidă);
- folitropină (hormon foliculostimulator) – FSH (glicoproteidă);
- lutropină (hormonul luteinizant) – LH, numit la bărbaţi hormon de stimulare a celulelor interstiţiale (ICSH) – glicoproteidă.

Hipofiza, partea intermediară:

- melanocitostimulator (MSH) – polipeptidă.

Hipofiza, partea posterioară (neurohipofiza), locul de depozitare a hormonilor produşi în hipotalamusul anterior.

Hipotalamusul anterior (nucleii supraoptic şi paraventriculari) este locul de producere a hormonului antidiuretic (vasopresina) – ADH şi oxitocinei (polipeptide).

Glanda tiroidă:

- tiroxină (tetraiodtironina) – T_4;
- triiodtironină – T_3; aminoacizi iodaţi;
- tirocalcitocină (polipeptidă).

Glandele paratiroide:

- paratirin (parathormon) – peptidă.

Pancreasul endocrin:

- insulină (polipeptidă);
- somatostatină (polipeptidă);
- glucagon (polipeptidă).

Suprarenalele:

Cortexul suprarenal:

- aldosteron;
- cortizol (hidrocortizon);
- corticosteron;
- androgeni;
- estrogeni;
- progesteron (steroizi).

Medula suprarenală:

- adrenalină;
- noradrenalină (catecolamine).

Ovarele:

- estradiol;
- progesteron (steroizi).

Testiculele:

- testosteron;
- estrogeni (steroizi).

Epifiza:

- melatonină (aminoacid).

Timusul:

- timozină;
- timopoetină;
- T- activină.

Hipotalamusul

Hipotalamusul este o parte a diencefalului în care se află grupe ganglionare, nuclee şi importante căi de conducere vegetativă.

El exercită multiple funcţii:

- termoreglare,

- diureză,
- senzaţie de sete şi reglarea aportului de lichide;
- senzaţiile de foame şi saţietate şi reglarea aportului alimentar;
- reglarea funcţiilor sexuale (pe cale nervoasă şi endocrină);
- reglarea unor stări emoţionale (frică, furie, calm);
- controlul parţial al somnului şi reacţiei de trezire;
- reglarea circulaţiei, respiraţiei, metabolismului;
- procesul învăţării, memorării, motivaţiei;
- reglarea sistemului endocrin.

Situat sub talamus, în spaţiul optopeduncular, hipotalamusul este constituit din prelungirea inferioară a ventriculului al III-lea, formând planşeul şi pereţii laterali ai acestuia. Pâlnia realizată este *infundibulul*, iar zona din jur este acoperită de o lamă de substanţă cenuşie - *tuber cinereum*. Vârful infundibulului formează *eminenţa mediană*, care se prelungeşte inferior cu *tija hipofizară*. Hipotalamusul are un diametru de 2,5 cm şi o greutate de 4 g.

În componenţa hipotalamusului se disting următoarele nuclee: supraoptic, paparaventriculari, suprachiasmatici, preoptic anterior şi posterior etc. Nucleul supraoptic şi paraventricular sunt constituite din neuroni de talie mare şi formează împreună cu lobul posterior al hipofizei sistemul *hipotalamo-neurohipofizar* (magnocelular).

Eminenţa mediană, zona preoptică şi alte nuclee hipotalamice, numite şi *zone hipofizotrope* (parvocelulare), produc *hormoni hipofizotropi* (realising factori, hormoni – liberine şi statine). Ea este legată de lobul anterior al hipofizei prin sistemul port hipotalamo-hipofizar şi de lobul posterior hipofizar prin tractul supraoptic-retrohipofizar.

Neurohormonii hipotalamici sunt peptide sau amine. Cei *hipofizotropi* controlează activitatea adenohipofizei la nivelul căreia ajung pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Aceştea sunt fie activatori (liberine), fie inhibitori (statine). Un alt grup îl formează hormonii *neurohipofizari* care se sintetizează în nucleele supraoptic şi paraventricular şi ajung în neurohipofiză pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar.

Neurohormonii hipofizotropi

Neurohormoni activatori (liberine – releasing):

- TRH (Thyrotropin – *releasing hormon)*, tiroliberină, tripeptidă, stimulează specific eliberarea TSH şi secreţia prolactinei (PRL) şi a gonadotropilor;
- Gn-RH sau LH – RH (gonadoliberină, gonadotropin – *releasing hormon, luteinizing hormone releasing hormone*): decapeptidă, stimulează secreţia FSH şi LH;
- CRH (corticoliberină, corticotropin *releasing hormone*): polipeptidă cu 41 de acizi aminici, stimulează secreţia ACTH şi a beta- lipoproteinei LPP (hormonul lipotrop);
- GH – RH sau GRH (somatoliberină, *growth hormone releasing hormone*): polipeptidă cu 44 de acizi aminici, stimulează secreţia GH (STH).

Neurohormoni inhibitori (statine):

- somatostatin (GH-IH, GIH – *growth hormone inhibiting hormone*): peptidă cu 14 aminoacizi, inhibă secreţia GH (STH) TSH;
- PIH sau PJF (*prolactin inhibiting factor sau hormon*): monoamină (dopamina). Inhibă secreţia de prolactină şi de TSH;
- melanoliberină – *melanotropin releasing factor* (MRF);
- melanostatin – *melanotropin inhibitor factor* – MIF.

Hormonii hipotalamici neurohipofizari

- ADH – hormon antidiuretic, argininvasopresin AVP, polipeptidă cu 9 aminoacizi. Acţiuni: antidiuretică (favorizează reabsorbţia facultativă a apei în partea distală a nefronului), intervine în producerea senzaţiei de sete, diminuiază secreţiile digestive, produce vasoconstricţie şi hipertensiune arterială;
- Oxitocina (OXT) sau ocitocina (OT) are efecte stimulatorii asupra musculaturii uterine şi a fibrelor musculare netede ale peretelui vascular. Este implicată în reacţiile miotonice.

Hipotalamusul influenţează eliberarea hormonilor hipofizari pe cale neurală, direct prin tractul hipotalamo-hipofizar în hipofiza posterioară, şi pe cale vasculară, prin sistemul port hipotalamo-hipofizar în hipofiza anterioară.

O ramură nouă a endocrinologiei moderne este *psihoneuroendocrinologia*, care are ca obiect de studiu hormonii hipotalamici capabili să funcționeze ca hormoni, neuromodulatori şi neurotransmitători (CRH, VIH, gastrina, secretina, colecistochinina, neurosteroizii, catecolaminele).

Mecanismul de acţiune al hormonilor

Hormonii îşi manifestă acţiunea biologică formând complex cu receptorii – molecule informative care transformă semnalul hormonal în acţiune hormonală. Receptorii sunt de 2 tipuri: *de membrană* – pentru hormoni hidrosolubili (peptide, catecolamine) şi *nucleari*, pentru hormonii liposolubili (steroizi, vitamina D) şi cei tiroidieni.

Efectul biologic al hormonilor ce interacţionează cu receptorii localizaţi pe membrana plasmatică are loc cu participarea "mesagerului secundar". În funcţie de faptul ce fel de substanţă exercită această funcţie, hormonii pot fi subdivizaţi în trei grupe:

1. Hormoni al căror efect biologic este realizat cu participarea adenozin-monofosfatului ciclic (AMPc).
2. Hormoni ce-şi realizează acţiunea cu participarea în calitate de "mesager secundar" a calciului ionizat.
3. Hormoni polipeptidici şi proteici pentru care "mesagerul secundar" încă nu este cunoscut.

Mecanismele de reglare ale sistemului endocrin

Activitatea sistemului endocrin este reglată la două niveluri distincte:

- nivelul producţiei hormonale a glandei endocrine (I);
- nivelul receptorilor (II) specifici din ţesuturile ţintă.

Reglarea la nivelul producţiei (I) se face prin trei mecanisme:

1. Reglarea prin "feed-back" (conexiune inversă).
2. Reglarea neurogenă (inclusiv anticipativ).
3. Reglarea prin bioritm.

I. Reglarea prin „feed-back". Reglarea prin "feed-back" poate fi negativă sau pozitivă. Conexiunea feed-back negativă se înregistrează în cazurile când creşterea nivelului hormonului unei glandei periferice inhibă eliberarea hormonului reglator hipofizar (de exemplu, creşterea concentraţiei de tiroxină în sânge inhibă secreţia TSH hipofizar).

Conexiunea "feed-back" pozitivă se constată în situaţia când creşterea nivelului unui hormon în sânge stimulează eliberarea altui hormon. De exemplu, creşterea nivelului de estradiol în anumite momente provoacă creşterea de 6-8 ori a LH şi de 3-4 ori a nivelului FSH în hipofiză, ceea ce declanşează ovulaţia.

Într-un sistem reglat prin feed-back se disting:

- ansa (bucla) lungă, prin care se atestă că concentraţia hormonilor glandei periferice poate influenţa eliberarea releasing hormonilor hipotalamici şi tropilor hipofizari;
- ansa scurtă, prin care se descoperă că concentraţia hormonilor hipofizari modulează eliberarea de releasing hormoni hipotalamici;
- ansa ultrascurtă prezintă o varietate de interacţiune în limitele hipotamusului, când eliberarea unui hormon hipotalamic influentează procesele de secreţie hipotalamică.

Ansele lungă şi scurtă ale interrelaţiei feed-back funcţionează ca sisteme de tip inchis, adică sunt sisteme autoreglatoare.

II. Reglarea neurogenă este asigurată de traductori neuroendocrini: hipotalamus, medulosuprarenală, pineală, pancreas. În acest caz se asigură o reglare în cascadă, centrii superiori de control folosind cantităţi mult mai mici de hormoni decât cele ce reprezintă răspunsul periferic al glandelor ţintă. Cei mai importanţi neurotransmiţători hipotalamici sunt dopamina, noradrenalina şi serotonina.

III. Reglarea prin bioritm. Secreţia endocrină are un bioritm înnăscut, sincronizat extern de factori de mediu. În funcţie de periodicitatea lor, se disting bioritmuri:

- ultradiene (cu o periodicitate de ordinul minute – ore, de exemplu, secreţia pulsatilă a gonadotropilor);
- circadiene (cu o periodicitate de 24 ore, de exemplu, secreţia cortizolică);
- circatrigintane (evenimente repetabile la aproximativ 30 de zile, de exemplu, ovulaţia);
- circumanuale.

Reglarea la nivel tisular (II) se face prin modificarea sensibilităţii receptorilor şi poate fi de tip *reductiv – "down regulation"* (scăderea numărului şi afinităţii receptorilor disponibili în cazul expunerii celulei la

o concentrație hormonală mare), sau de tip *amplificat* – *"up regulation"* (creşterea numărului şi afinității receptorilor în cazul în care scade concentrația de hormon disponibil la nivel tisular).

Reglarea postreceptor este în relație cu activitatea proteinkinazelor şi fosforilarea proteică.

Alte mecanisme reglatorii includ legarea de proteinele transportatoare şi variația în acest fel a fracțiilor libere, active ale hormonilor, precum şi degradarea acestora cu posibilitatea de a modifica parțial concentrația lor în sânge.

Stările patologice de hiperfuncție sau hipofuncție trebuie înțelese ca un dezechilibru al sistemului neuroendocrin la nivelul uneia sau mai multor verigi ale acestuia. De exemplu, o stare de "hipercortizolism" poate fi consecința unui exces de corticoliberină sau de ACTH (corticotropină), sau un exces primar de cortizol; un deficit de metabolizare; un deficit de legare de proteinele de transport; o hipersensibilitate a receptorului.

Aşadar, patologia endocrină poate fi:

- *primară* (leziuni la nivelul glandei endocrine);
- *secundară* (leziuni la nivelul adenohipofizei);
- *terțiară* (leziuni la nivelul hipotalamusului).

Etapele dezvoltării endocrinologiei

În dezvoltarea endocrinologiei se disting mai multe perioade.

I. *Discriptivă:* descrierea glandelor endocrine şi a relației lor cu unele maladii.

II. *Anatomo-clinică* şi *experimentală.*

III. *Dezvoltarea mai multor direcții de cercetare*:

- identificarea şi izolarea hormonilor;
- identificarea unor elemente de morfofiziologie fundamentală a sistemului endocrin;
- dezvoltarea metodologiei de explorare a funcției glandelor endocrine;
- descifrarea fiziopatologiei mai multor afecțiuni endocrine.

IV. *Perioada modernă* caracterizată prin:

- aplicarea practică a descoperirilor în domeniul imunologiei pentru stabilirea metodologiei dozărilor radioimunologice a căror sensibilitate a crescut prin posibilitatea de a produce anticorpi monoclonali;

- identificarea factorilor de creştere, esenţiali pentru controlul endocrin şi paracrin al creşterii;
- identificarea de noi hormoni:
  • hormoni hipotalamici pentru descoperirea cărora *Scally, Gaillemin* au primit premiul Nobel;
  • hormonii tubului digestiv.
- descoperirea conceptului de sistem APUD;
- descoperirea receptorilor membranari de la nivelul genomului, precum şi stabilirea sistemului de mesageri secundari cu care receptorii sunt cuplaţi: adenilciclaza, tirozin-kinaza, proteinele-G, sistemul fosfatidil-inozitol calciu;
- apariţia noţiunii de prohormon: proinsulina, big AcTH, pro- şi pre – pro PTH (parathormon).

În prezent s-au înregistrat progrese remarcabile în fiziopatologia şi terapia bolilor endocrine care ţin de:

- descoperirea suportului autoimun al unor boli endocrine şi a predispoziţiei genetice de dezvoltare a acestor afecţiuni legate de constelaţia HLA;
- descoperirea farmacologiei hormonale cu apariţia de tratamente antitumorale în patologia endocrină tumorală (bromcriptina, somatostatina, blocanţi ai steroidogenezei);
- utilizarea largă a hormonilor şi blocanţilor receptorilor hormonali: corticoterapia, contraceptivele hormonale, inductorii de ovulaţie care permit utilizarea tehnicilor de fertilizare *in vitro*;
- dezvoltarea terapiei antitumorale pentru tumori cu hormonodependenţa cunoscută, precum şi pentru alte categorii de tumori (tratamentul cancerului mamar, de prostată);
- dezvoltarea tehnicilor de intervenţie transfenoidală pentru tumorile hipofizei;
- apariţia unor posibilităţi de manipulare a comportamentului sexual.

Endocrinologia este considerată pe drept cuvânt o ştiinţă fundamentală, reprezentând unul dintre elementele raţionamentului oricărui cercetător sau practician.

Prelegerea 2

HIPOFIZA. AFECȚIUNILE HIPOFIZARE: ACROMEGALIA ȘI GIGANTISMUL

2.1. Hipofiza

Hipofiza, sau glanda pituitară, a fost descrisă în 1543 de *Vesal*. Ea este situată la baza creierului, într-o loja osoasă numită *șaua turcească* (fosa hipofizară a osului sfenoid) și este acoperită de o expansiune a *durei mater*, care formează diafragmul șeii. Acesta este străbătut de tija pituitară (6 mm lungime), care începe din *tuber cinercum* și prin care hipofiza este legată de hipotalamus. La adult, hipofiza are în medie o greutate de 0,6 g și dimensiuni de 6/8/10 mm. Din punct de vedere topografic, hipofiza este formată din trei lobi.

Lobul anterior sau *adenohipofiza*, are origine extodermică și provine dintr-o invaginare a *pungii Rathke*, constituind 70-75% din glandă. El cuprinde partea distală (*pars distalis*), partea tuberală (*pars tuberalis*) și partea intermediară (*pars intermedia*), virtuală la om.

Lobul posterior sau *neurohipofiza* are origine diencefalică. Este format din lobul nervos (*pars nervosa*), eminența mediană a *tuber cinercum* și tija infundibulară (pedunculul), legată direct de hipotalamus.

Lobul intermediar, rudimentar la om, este o porțiune mică situată între cei doi lobi.

Vascularizarea hipofizei este asigurată de artera hipofizară superioară și inferioară. Arterele hipofizare se adună în venule la nivelul eminenței mediane și tijei hipofizare. Neurohormonii hipotalamici ajung prin sistemul port hipofizar, ce constitue o rețea de capilare, în hipofiza anterioară de unde drenează apoi în sinusul cavernos și jugular.

Rapoartele anatomice ale hipofizei

Superior:

- lobul frontal;
- ventriculul III;
- chiasma optică.

Anterior:

- fosele nazale
- sinusul sfenoidal

Posterior:

- lama patrulateră
- trunchiul bazilar şi ramurile sale.

Lateral – sinusurile cavernoase (carotida internă, muşchii oculomotori II, IV, VI).

Adenohipofiza

Histologia:

1. Clasic, la nivelul adenohipofizei, se descriu celule:
   - acidofile;
   - bazofile;
   - cromofobe.
2. Imunohistochimic şi în microscopia electronică după secreţie se descriu celule:
   - somatotrope – 50%;
   - lactotrope – 10-15%;
   - tireotrope – 10%;
   - corticotrope – 15-20%;
   - gonadotrope – 10-15%;
   - alte tipuri de celule: cromofobe, celule primitive de diferenţiere.

Hormonii adenohipofizari

Adenohipofiza este locul de secreţie al unor hormoni polipeptidici (GH, STH), PRL, ACTH) şi glicoproteici (TSH, FSH, LH) care controlează funcţia glandelor periferice (hormoni gonadotropi) sau acţionează direct asupra diverselor aparate, sisteme, metabolisme.

STH (GH), hormon somatotrop, este o structura polipeptidică constituită din 191 de acizi aminici. Are caracter de specie. Astfel, la om este activ doar cel uman produs de hipofiză. Ingineria genetică a făcut posibilă sinteza acestui hormon în condiţii de laborator. Acţiunile hormonului sunt mediate de somatomedine, peptide hepatice asemănătoare proinsulinei, denumite şi JGF (*insuline like growth factor*). La acestea se referă anabolismul proteic, proliferarea celulară, creşterea cartilajului şi osului.

STH exercită şi acţiuni directe: lipoliza, antagonizarea acţiunilor periferice ale insulinei, hiperglicemie, retenţie de sodiu şi apă.

Reglarea secreţiei de GH este asigurată de GH – RH, somatostatină, feed-back metabolic (glicemia şi nivelul somatomedinelor).

PRL – prolactina – polipeptidă formată din 198 de acizi aminici, asemănătoare ca structură (şi în parte ca acţiuni) somatotropinei. Induce şi menţine secreţia lactică a glandei mamare, stimulată de estrogeni şi progesteron. La nivel hipotalamic, PRL inhibă secreţia Gn – RH şi scade secreţia de gonadotropi hipofizari.

Reglarea secreţiei PRL este asigurată de PIH (dopamină). Posibil că există şi un PRH – hormon stimulatoral a secreţiei de PRL. Secreţia de PRL este stimulată şi de FSH, estrogeni, serotonină, efort fizic. Secreţia de PRL este blocată de L – DOPA şi agoniştii dopaminergici.

ACTH – hormon adenocorticotrop. Este o (corticotropina) polipeptidă din 39 de acizi aminici. Activitatea biologică este asigurată de gruparea 1-24 a acizilor aminici. Secreţia ACTH are un ritm circadian cu maxim matinal (orele 6.00 – 9.00) şi minim la miezul nopţii. Stimulează funcţia corticosuprarenalei, în special secreţia de glucocorticoizi şi sexoizi suprarenali, şi mai puţin de mineralocorticoizi. Controlul feed-back este asigurat de cortizol. CRH-ul hipotalamic stumulează secreţia.

TSH – hormon titeotrop (tireostimulator). Este o glicoproteină cu 2 subunităţii: (α - (alfa) şi β- (beta). Subunitatea alfa este comună tuturor hormonilor glicoproteici (TSH, FSH, LH) şi are 96 acizi aminici; subunitatea beta este specifică, incluzând 110 acizi aminici. TSH controlează morfogeneza tiroidei şi toate etapele biosintezei hormonilor tiroidieni.

Reglarea secreţiei de TSH este asigurată de TRH şi feed-back (prin T_4 convertit în T_3, precum şi prin metaboliţi de tipul TRIAC (acid triiodtiroacetic), TETRAC (acid teraiodtiroacetic); de GH-RH, precum şi de bioritm. La femei, estrogenii scad LH-ul la începutul fazei foliculare (feed-back negativ). Pe măsură ce estrogenii cresc şi ating un nivel critic preovulator, declanşează prin feed-back pozitiv o creştere a LH (*peak ovulator*). Această creştere determină ruperea foliculului ovarian şi formarea corpului luteal. Progesteronul inhibă LH. La bărbat feed-back-ul este asigurat de testosteron. Există un bioritm lunar la femeie şi un bioritm ultradian (la circa 90 minute) la ambele sexe.

Hormonii gonadotropi - FSH şi LH. LH – *hormonul luteinizant* (numit la bărbat ICSH). Subunitatea alfa are 96 acizi aminici, iar β-beta – 108.



Secreţia se face pulsativ sub influenţa Gn-RH. La femei, induce sinteza de androgeni de către celulele tecale ale foliculilor ovarieni (care ulterior vor fi transformaţi în estrogeni de către celulele foliculare). La bărbaţi, stimulează celulele Leydig şi producerea de androgeni (testosteron).

FSH – hormonul foliculostimulator. Subunitatea alfa numără 96 de acizi aminici, iar beta – 115. Secreţia este pulsativă sub influenţa Gn-RG. Acţionează la nivelul celulelor granuloasei foliculare (la femei) şi a celulelor Sertoli (la bărbaţi). La femei, stimulează producerea de estrogeni, iar la bărbaţi dezvoltarea receptorilor pentru LH în celulele Leydig. Creşte producerea de testosteron – *binding – protein* la nivelul celulelor Sertoli. Este un factor major implicat în spermatogeneză. Reglarea este asigurată de Gn-RH şi mecanismul feed-back. La femei feed-back-ul negativ este asigurat de estrogeni şi de inhibină (peptidă secretată de celulele granuloasei foliculare). La bărbaţi feed-back-ul este asigurat de inhibină (secretată de celulele Sertoli). Bioritmul FSH este similar cu cel al LH.

2.2. Afecţiunile hipofizare. Acromegalia

Acromegalia este o boală determinată de hipersecreţia de STH (GH), ceea ce duce la creşterea accentuată a scheletului şi viscerelor.

Etiologie

1. Hipofizară:

- Tumori hipofizare secretante de STH (90% din cazuri); 5% secretă plurihormonal. La momentul diagnosticului, 75% sunt macroadenoame.
- Carcinom de celule somatotrofe (rar).
- Hiperplazie de celule somatotrofe prin hipersecreţie de GH-RH.

2. Extrahipofizară:

- Adenom hipofizar ectopic (< 1%): în sinusul sfenoid, parafaringial, supraşelar.
- Tumori cu secreţie paraneoplazică de GH (< 1%): plămân, ovar, sân, pancreas.
- Exces de GH-RH afectare hipotalamică; carcinoid bronşic/intestinal, tumori pancreatice (produc hiperplazie hipofizară).

Majoritatea acromegaliilor sunt determinate de tumori hipofizare, celelalte cauze reprezentând mai puţin de 5%.

Etiologia hipofizară tumorală este susţinută de :
- concentraţia serică mică a GH-RH la majoritatea pacienţilor;
- absenţa hiperplaziei celulelor somatotrofe din afara ariei adenomului;
- revenirea la un ritm normal a secreţiei de GH după înlăturarea adenomului;
- tumorile hipofizare sunt monoclonale.

Patogenie

STH induce sinteza hepatică de somatomedine (IGF_1) (*Insuline like growth factor – 1*), care la adult acţionează la nivel subperiostal şi determină creşterea în grosime a oaselor late.

Alte efecte ale excesului de STH sunt independente de IGF_1:
- hiperglicemie (creşte rezistenţa periferică la insulină, efect antiinsulinic);
- lipoliză, cu creşterea nivelului de AGL (acizi graşi liberi (AGL) *free fat acids* (FFA) în circulaţie, poate favoriza insulinorezistenţa;
- retenţia de sodiu (poate favoriza hipertensiunea arterială).

Astfel, acţiunile STH-ului (GH-ului) sunt de două tipuri:
- IGF_1 *dependente*: creşterea sintezei de ARN şi ADN, a sintezei proteice, a transportului de aminoacizi, a masei musculare, proliferarea celulară, creşterea cartilajului şi osului (osul creşte prin condrogeneză). Aceste acţiuni asigură creşterea organismului şi au determinat denumirea somatotropului de "hormon de creştere";
- IGF_1 *independente*: rezistenţă periferică la acţiunea insulinei, hiperinsulinism, lipoliză, hiperglicemie, retenţie de sodiu-apă. Aceste efecte explică apariţia diabetului zaharat secundar în acromegalie.

Prin efectul de masă (a adenomului hipofizar), poate apărea insuficienţa hipofizară (gonadotropi, TSH, ACTH) şi tulburări de câmp vizual.

Adenoamele eozinofile, fiind "macroadenoame", sunt cauza dezvoltării sindromului tumoral hipofizar cu hipertensiune intracraniană şi manifestări caracteristice.

Anatomie patologică

Cel mai frecvent există un adenom hipofizar cu celule somatotrofe. Adenoamele mixte cu celule lactotrofe şi somatotrofe au uneori celule cu secreţie somatomamotrofă.

Adenoamele cu secreţie mixtă reprezintă 7% din tumorile hipofizare. Uneori se asociază secreţia de TSH, FSH şi alte peptide. Carcinoamele secretante de STH sunt rare, se diagnostichează doar prin prezenţa metasta-

zelor la distanţă. Hipoplazia hipofizară cu celule somatotrofe este o raritate întâlnită doar în tumori pancreatice, cu secreţie paraneoplazică de GH-RH.

Tabloul clinic

Debutul bolii este insidios şi se manifestă prin simptome necaracteristice: dureri difuze, modificări ale extremităţilor, somnolenţă, tulburări gonadice uneori psihice. În acromegalia confirmată se pot evidenţia mai multe categorii de semne ce alcătuiesc un tablou clinic caracteristic şi pot fi grupate în trei sindroame de bază: somato-visceral, tumoral şi endocrino-metabolic.

Din manifestările sindromului somato-visceral predomină modificările scheletului. Se constată o hipertrofie inegală (disproporţională) a oaselor, fiind afectate mai ales oasele scurte de la degete şi oasele plate. Ca urmare a sporirii procesului de osificare periostală, compacta oaselor se îngroasă, iar pe locul de inserţie al muşchilor apar exostoze.

La oasele feţei apar modificări care schimbă aspectul exterior al bolnavului (*facies acromegalicus*): faţa se alungeşte, pometii obrajilor şi arcadele zigomatice devin proeminente, bazele frontale şi arcadele sprâncenare sunt dezvoltate exagerat, iar maxilarele, mai ales cel inferior, se hipertrofiază (*prognatism*). Dinţii nu cresc proporţional cu maxilarul şi apar *diasteme* (spaţii între dinţi). Calota craniană se îngroasă, protuberanţa occipitală şi mastoidele se hipertrofiază, nasul se îngroaşă şi se măreşte, buzele se răsfrâng, iar pleoapele, urechile şi limba se hipertrofiază. Părţile moi ale capului se îngroaşă.

Uneori apar cute grosolane ale pielii în regiunea cervico-occipitală, descrisă sub termenul de *cutis girata*, precum şi pe frunte.

La nivelul trunchiului se constată o creştere exagerată a vertebrelor. Din cauza dezvoltării mai rapide a vertebrelor decât a ligamentelor, apare cifoza, prezentă la aproximativ 80% din cazuri; curburile costale tind să se exaveze, iar clavicula, omoplaţii, sternul şi coastele se hipertrofiază.

Oasele membrelor devin groase, cu tuberozităţi. Extremităţile distale ale membrelor superioare şi inferioare se îngroaşă în mod caracteristic: palmele se lăţesc, degetele devin cilindrice. Pliurile palmare sunt adânci şi din cauza hipertrofiei părţilor moi dau mâinii un aspect capitonat. Hipertrofia este accentuată, îndeosebi la degetul mare şi la călcâie.

Pielea bolnavilor cu acromegalie este în general îngroşată şi umedă, realizând un aspect de "pahidermie". Se constată uneori pete brune sau vitiligo, nevi, xantoame. Hipertricoza este destul de frecvent întâlnită la femei. Părul capului devine gros şi aspru.

Glandele sebacee şi sudoripare se hipertrofiază, secreţia lor fiind exagerată. La nivelul articulaţiilor apare o artrită caracterizată prin îngroşarea cartilajului articular şi prin hipertrofia ligamentelor intraarticulare, capsulare şi sinoviale. Hipertrofia laringelui determină modificări ale timbrului vocii, care devine mai grav. În perioada de debut a bolii, muşchii se hipertrofiază, în timp ce forţa musculară diminuiază; în fazele mai avansate survine atrofia musculară.

Viscerele sunt mărite în volum. Splanhomegalia este mai accentuată la sexul masculin. În unele cazuri, hipertrofia cardiacă este impresionantă: adeseori bolnavii prezintă bradicardie şi hipertensiune arterială.

Procesul de visceromegalie interesează şi ficatul (hepatomegalie), splina (splenomegalie), intestinul (mega- şi dolicocolon). Bolnavii au apetitul crescut, senzaţie de greutate abdominală şi constipaţie.

Sindromul hipofizar – tumoral se caracterizează prin simptome care apar cel mai precoce, cum este cefaleea, care evoluiază în crize retrooculare sau bitemporale. În stadiul incipient, durerea de cap se produce prin compresiunea cortului hipofizar, care are o inervaţie bogată. Cefaleea scade în intensitate o dată cu instalarea tulburărilor vizuale, dar devine din nou intensă în ultima etapă a bolii, fiind însoţită de semne de hipertensiune intracraniană, somnolenţă, bradicardie şi, mai rar, greţuri şi vărsături. Când tumora comprimă regiunea hipotalamică, se constată polifagie, tulburări de somn, transpiraţii excesive.

Tulburările de vedere constituie un alt grup de semne ale sindromului tumoral care apar ca urmare a compresiunii exercitate de tumora hipofizară asupra chiasmei optice. Hemidiscromatopsia bitemporală (bolnavul nu distinge verdele şi roşul în părţile laterale extreme ale câmpului vizual) este urmată de hemianopsie bitemporală (pierderea vederii în jumătatea externă a câmpului vizual). Tulburările apar mai întâi în cadranul superoextern, apoi în cel inferoextern, direcţia săgeţii fiind de sus în jos şi din afară înăuntru. Modificările câmpului vizual pot fi unilaterale şi bilaterale. În cazul de la urmă, de cele mai multe ori sunt inegale. Dintre modificările fundului de ochi se atestă edemul papilar, urmat de stază şi atrofie. În unele cazuri de acromegalie apare atrofia optică primitivă cu omiterea fazei de edem papilar. Diminuarea acuităţii vizuale este proporţională cu intensitatea leziunilor oculare.

Examenul radiologic al şeii turceşti arată modificări importante, condiţionate de prezenţa adenomului hipofizar şi manifestate sub formă de şa balonizată; şa în cupă; şa uzată; şa distrusă.

Radiografia craniului pune în evidenţă îngroşarea calotei şi pneumatizarea accentuată a sinusurilor. Se semnalează frecvent sinostoză tibioperoneală şi aspectul "de ancoră" al ultimelor falange.

Sindromul endocrino-metabolic. În sfera endocrină, cea mai des este perturbată funcţia genitală. La femei apare frecvent amenoreea (35% din cazuri), oligomenoreea şi galactoreea, iar la bărbaţi impotenţa, după o exagerare temporară a funcţiei sexuale.

Se poate constata hiperplazia difuză a glandei tiroide sau guşa nodulară, asociată cu exoftalmie sau chiar cu hipertiroidie. Modificările funcţiei corticosuprarenalei se exprimă fie prin exces hormonal, fie prin deficit hormonal. Diabetul zaharat în acromegalie se întâlneşte în 15-20% din cazuri, iar glicozuria în 40%. Scăderea toleranţei la glucoză este apreciată prin testul oral. Diabetul zaharat în acromegalie prezintă o serie de particularităţi: sensibilitatea redusă la insulină; raritatea comei acidocetozice; posibilitatea vindecării spontane; variabilitatea mare a glicemiei. În faza incipientă a bolii, conţinutul de insulină este crescut ca urmare al unei hiperplazii a celulelor beta-insulare. Ulterior se produce o epuizare a secreţiei acestor celule.

Diagnosticul

Pozitiv: sugerat de aspectul clinic şi confirmat de teste paraclinice.

- Nivelul bazal de STH în plasmă 40 ng/ml (analiza radioimunologică). Concentraţiile cuprinse între 1 şi 40 ng/ml necesită un test de inhibiţie;
- Răspunsul STH la testul de hiperglicemie provocată (OGTT = *oral glucose tolerance test*). În normă, după administrarea a 75 g de glucoză per os, nivelul plasmatic de STH scade sub 1 ng/ml (2 mU/L). În acromegalie STH se secretă autonom, nesupresat de hiperglicemie şi concentraţia plasmatică nu scade până la aceste valori, rămâne nemodificată sau poate creşte paradoxal.
- Testul oral de toleranţă la glucoză poate obiectiva schimbări ale toleranţei la glucoză (20-40% din pacienţi) sau diabet zaharat clinic manifest (15-20% din pacienţi).

IGF_1 – plasmatic se corelează cu nivelul STH. Normal <1,4 U/mL. Determinarea IGF_1 este preferabilă la pacienţii cu diabet, la care nu se poate efectua OGTT.

Imagistica evidenţiază adenomul hipofizar. Şaua turcească vizualizată pe radiografii şi tomografii simple va fi eronată şi lărgită prin compresiunea osului de către tumoră în stadiile II şi prin invazie în stadiile avansate.

Vizualizarea directă a masei tumorale se face prin tomografia computerizată eventual cu injectare de substanţă de contrast.

RMN (rezonanţa magnetică nucleară). Importanţă prezintă PET (*positron emission tomography*) şi SPECT cu octeotid marcat (*single photon emission computes tomography*).

Concentraţia plasmatică a hormonilor hipofizari se poate determina prin metode de radioimunodozare (RIA) sau ELISA (Imunoenzimatice); FIA (Fluoroimunologice); IRMA (Imunoradiometrie).

- STH în OGTT (*oral glucose tolerance test*): concentraţia hormonului de creştere în cursul unei probe de hiperglicemie provocată scade la normal până la valori mai mici de 1 ng/ml; în acromegalie evolutivă GH nu se inhibă sau creşte paradoxal.

Examen oftalmologic:

- Câmp vizual: cu hemianopsie bitemporală (este caracteristică, dar pot apărea şi alte modificări);
- Acuitatea vizuală scăzută;
- Fund de ochi: edem papilar, urmat de stază şi atrofie, atrofie optică;
- Teste pentru insuficienţa hipofizară: dozarea hormonilor hipofizari (TSH, ACTH, LH, FSH) poate pune în evidenţă scăderea lor parţială sau totală; hipofuncţia glandelor periferice şi scăderea nivelului circulant de T_3, T_4, cortizol etc;
- Prolactinemia este crescută peste 25 ng/ml;
- Testul dinamic cu administrarea de agonişti dopaminergici (*Bromocriptina*) per os: inhibă eliberarea de GH la 75% dintre pacienţi cu acromegalie (reacţie paradoxală). Se atestă agoniştii dopaminergici, stimulează secreţia de GH (STH).
- Alte date de laborator:
  - fosfatemie peste 45 mg/l;
  - calciurie peste 200 mg/ 24 ore;
  - hiperoxiprolinurie peste 25 mg/24 ore;
  - creşte fosfataza alcalină.

Diagnostic diferenţial:

1. Creşterea fiziologică a STH bazal la persoane active, la efort fizic, insuficienţă hepatică, diabet zaharat necontrolat.
2. Alte cauze de mărire a mâinilor: muncă manuală, hipotiroidie, osteoartropatie, pachidermoperiostoză.

3. Mixedem: infiltrația mucopolizaridică a țesuturilor moi.
4. Acromegaloidie: trăsături caracteristice nedeterminate de GH.
5. Schimbarea aspectului exterior în timpul graviditâții, determinat de efectul hormonului lactogen placentar (HPL) de tip GH.

Evoluție: de regulă lentă, cu remisii spontane și recidive.

Complicații:

- diabet zaharat și complicațiile sale;
- complicații neurologice: nevralgii (prin strâmtorarea orificiilor de emergență a nervilor spinali), tulburări senzoriale, sindrom tunel carpian;
- cardiomiopatie, hipertensiune arterială;
- îngustarea căilor respiratorii superioare, cu apnee obstructivă în timpul somnului (obstructive apneea).

Tratament:

• *obiectiv*: readucerea GH la normal, stabilizarea/reducerea dimensiunilor tumorale, menținerea unei funcții hipofizare normale, corectarea complicațiilor vizuale sau neurologice, prevenirea recurenței;

• *Criterii de eficiență* a tratamentului: concentrația GH în limite normale, supresibilă în cursul OGTT sub 1 ng/mL, fără răspuns paradoxal la teste dinamice;

• *Mijloacele terapeutice*:

   - chirurgical: hipofizectomia se practică pentru tumori mari, cu extensie extrașelară, cu sindrom chiasmatic, diabet zaharat.

• *Radioterapie:*

   - *Convențională și supravoltată* este foarte eficientă, dar efectul apare treptat în 1-3 ani;
   - *Normovoltată* se administrează 200 R/ședință, în mai multe serii, până la doza de 4000-5000 rads/hipofiză. Unitățile de măsură ale iradierii sunt roentgheni (R), pentru emisia radioactivă "rad" sau "gray". 1 G = 100 rd – pentru recepția tisulară;

- *Radioterapie neconvențională*, implant stereotaxic de Au^{198} sau Ytrium ^{90} sunt metode mai radicale, care presupun complicații.

• *Chimioterapie*:

Somatostatinul este un peptid cu 14 aminoacizi, cu efecte de scurtă durată și tranzitorii asupra secreției celulelor somatotrofe (< 3h), iar la anularea administrării apare fenomenul rebound (creșterea semnificativă a concentrației GH). Inhibă, de asemenea, secreția de insulină, glucagon și TSH.

În clinică se foloseşte un analog sintetic al somatostatinului cu moleculă mai mică, reprezentând primii 8 aminoacizi din somatostatin.

Octreotid (minisomatostatin). Administrarea sa (100 mg x 3 / zi) determină scăderea cu 85% a GH şi IGF_1 circulante fără "rebound". Există şi octreotid depozit. Aprecierea existenţei receptorilor tumorali pentru octreotid se poate face prin tomografie computerizată prin emisie de fotoni (SPECT), după administrarea de I^{123} – Tyr – Octreotid. Efectul citonecrotic al *octreotidului* nu a fost demonstrat.

Bromcriptina se administrează în doze mici de 5 mg/zi. Exercită efect antisecretor, scade secreţia de GH. La pacienţii cu hiperprolactinemie asociată, acţionează pe componenta celulară lactotrofă, cu efect citonecrotic (în doze antitumorale, 20-40 mg/zi).

În insuficienţa hipofizară, însoţită de hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism se administrează hormoni. La femei – hormoni sexuali feminini (în succesiunea ciclului menstrual), şi la barbati - masculini; la necesitate se vor administra corticosteroizi după principiile cunoscute.

Prognostic

Durata vieţii în acromegalie este scurtată semnificativ din cauza leziunilor cardiovasculare şi cerebrovasculare.

2.3. Afecţiunile hipofizare. Gigantismul

Gigantismul este un sindrom de hiperfuncţie hipofizară somatotropă caracterizat printr-o dezvoltare excesivă a taliei, care depăşeşte cu cel puţin 20% înălţimea medie corespunzătoare sexului şi vârstei. În gigantism ritmul de creştere este mai accentuat în perioada pubertăţii, dar creşterea continuă şi după 20 de ani. Gigantismul se stabileşte, de regulă, în cazul când talia depăşeşte 200-205 cm.

Etiopatogenie

Creşterea exagerată şi nemodulată a conţinutului de hormon somatotrop poate fi cauzată de prezenţa unei hiperplazii hipofizare cu debut înaintea închiderii cartilajelor de creştere. Dacă secreţia continuă şi după închiderea acestora, apare gigantoacromegalia.

Tabloul clinic

Pentru gigantism sunt caracteristice simptome somatoviscerale, neurologice şi psihice.

Simptomele somatoviscerale constau în creşterea (alungirea) membrelor, a capului cu alungirea oaselor faciale, toracele rămânând îngust, subdezvoltat, înfundat. Mandibula poate fi uşor alungită, prognantă sau nemodificată. La membrele inferioare apare *genu valgum*.

Viscerele cresc în volum cu modificări tipice de visceromegalie: cardiomegalie asociată cu hipertensiune arterială şi tulburări circulatorii; gastromegalie; hepatomegalie; megacolon, însoţit de dispepsii şi constipaţii.

Pubertatea apare tardiv şi cu hipodezvoltarea organelor genitale externe şi interne. Secreţia scăzută de hormoni steroizi are repercursiuni asupra caracterelor secundare sexuale; pilozitate, musculatură, forţă musculară. Spermatogeneza este scăzută, pot apărea tulburări de dinamică sexuală.

La fete se poate dezvolta insuficienţa ovariană, amenoree şi sterilitate, realizând un infantilogigantism.

Simptomele neurologice. Cea mai importantă este cefaleea cu localizare retroorbitală, iar dacă tumora se dezvoltă ascendent, apar şi semne oftalmologice, până la hemianopsie.

Simptomele psihice constau într-o retardare mintală până la debilitate psihică. La unii bolnavi se poate remarca o tulburare de comportament (puerilism), astenie, nevroză, melancolie şi foarte rar crize de violenţă.

Diagnosticul

Diagnosticul se bazează pe datele clinice şi paraclinice.

Diagnosticul pozitiv se face în baza unei talii de peste 2 metri, prezenţa modificărilor viscerale, neurologice, psihice şi endocrine şi a sindromului tumoral hipofizar.

Diagnosticul de laborator se bazează pe dozarea somatotropului (metoda radioimunologică) cu valori între 2-6 ng/ml, care în gigantism sunt crescute.

Se poate doza STH_seric şi după stimularea cu insulină sau după inhibiţia cu glucoză. Dozarea fosforului plasmatic şi a fosfatazei atestă valori crescute. Eventualele tulburări de glicoreglare pot fi evidenţiate prin hiperglicemia provocată (OGTT).

Prezenţa unei tumori poate fi evidenţiată prin radiografii şelale; radiografii craniene din profil sau tomografie computerizată (CT), rezonanţa magnetică nucleară (RMN).

La toate aceste examinări se adaugă explorarea glandelor hipofizodependente, în primul rând a gonadelor, apoi a corticosuprarenalelor şi tiroidei.

Diagnosticul diferențial se face cu: hipertrofia familială, macrosomia hipofizară, gigantismul cerebral, cu sindroamele Klinefelter și Marfan.

Formele clinice

- ***Gigantismul pur*** caracterizat prin talie peste 2 metri, membre și trunchi alungite, dar cu proporționalitate păstrată, visceromegalie, șea turcească mărită;
- ***Gigantoacromegalie.*** Apare după 20 de ani și este cauzată de secreția crescută de STH, cartilaje de creștere deschise. Drept urmare, la creșterea în lungime se adaugă și creșterea în grosime;
- ***Gigantismul cu eunucoidism*** prezintă gonade hipodezvoltate, talie peste 2 metri, membre lungi, disproporționate în raport cu trunchiul, visceromegalie, șa turcească mărită;
- ***Gigantismul familial*** se întâlnește în familiile în care majoritatea membrilor au talie înaltă, până la 2 metri. Proporționalitatea în dezvoltare se păstrează, visceromegalie nu se constată, șeaua turcească este normală.

Evoluție și complicații

Boala debutează în copilărie, prepubertal sau pubertal. După o scurtă perioadă normală, se atestă scăderea rezistenței față de infecții, astenie, slăbirea forței musculare. Moartea survine între 30-40 de ani fie prin diverse complicații ale tumorii, fie prin apariția unor infecții cum este TBC, cașexie hipofizară, comă diabetică, hipertensiune intracraniană.

Tratamentul

În formele cu etiologie tumorală se efectuează intervenția chirurgicală. Referitor la activitatea gonadică se administrează testosteron, fiole de 25 mg i/m la 3 zile sau testolent (omnaderen, sustenon) 1 fiolă de 100 mg i/m la 2-3 sau 4 săptămâni. În insuficiența ovariană se administrează un tratament estrogenic sau estrogeno-progestativ. La acest tratament se pot adaugă glucocorticoizi, mai ales la bolnavii hipofizectomizați, și tratament cu hormoni tiroidieni, dacă sunt simptome de hipotiroidism.

Prognosticul

Întrucît capacitatea de muncă și rezistența la efort fizic sunt scăzute, bolnavii vor fi încadrați la sectoarele de muncă ce necesită un efort fizic minim.

Dacă apar complicații ca tulburări endocrine, modificări ale extremităților, bolnavul este inapt de muncă.

Prelegerea 3

AFECȚIUNILE HIPOFIZARE. NANISMUL HIPOFIZAR

Nanismul hipofizar este o hipotrofie staturo-ponderală marcată și armonică, cu deficit statural mai mare de 3 deviații standard față de media de înălțime corespunzătoare vârstei, sexului și rasei, determinată de deficitul de STH hipofizar survenit în copilărie.

Este considerat nanic un adult de sex masculin la o talie sub 130 cm și de sex feminin la o talie sub 120 cm.

Etiologie

Aproximativ 50% din cazurile de nanism endocrin sunt corelate cu deficitul de hormon somatotrop care poate fi:

1. Deficit izolat de STH de cauză genetică (genă/ gene alterată/ alterate, neuroni neurosecretori lezați):

- Tip 1 – cu ereditate autozomal recesivă:
  - IA – fără STH circulant;
  - IB – cu STH circulant.
- Tip II – cu ereditate autozomal dominantă;
- Tip III – cu ereditate recisivă legată de cromozomul X;
- Tip IV – cu prezența de STH bioinactiv/ polimerizat.

2. Deficit de STH de cauză organică:

- Leziuni intracraniene:
  - tulburări de dezvoltare;
  - disgenezie hipofizară;
  - anomalii de structură anatomică a liniei mediane.
- Tumori:
  - craniofaringiom;
  - gliom de hiazmă optică;
  - pinelom ectopic;
  - adenom hipofizar.
- Reticuloendotelioze:
  - boala Hand-Schuler-Christian;
  - histiocitoza X.

- Hipofizita autoimună.
- Traumatisme craniocerebrale.
- Radioterapie sau intervenții chirurgicale la nivelul hipotalamo-hipofizar.
- Infecții.

3. STH normal sau crescut (cauză pseudohipofizară):

- Cu somatomedine scăzute:
  - sindrom Laron cu 2 variante: absența receptorului STH în ficat; absența proteinei de transport a STH;
  - malnutriție;
  - defect de generare a IGF cu STH normal (pigmeii africani).
- Cu somatomedine crescute:
  - nanism hipersomatomedinic;
  - sindrom Lanes-Bierrick;
  - insuficiență renală rezistență la acțiunea somatomedinelor prin acumulare de anioni.

Tabloul clinic

Manifestările clinice cuprind:

- fenomene de insuficiență hipofizară;
- fenomene tumorale mecanice, dacă factorul determinant este cel tumoral.

Fenomenele de insuficiență hipofizară pot interesa STH în exclusivitate sau în asociație cu alți tropi: gonadotropi sau/și TSH. Datorită acestor posibilități, nanismul hipofizar se poate prezenta sub mai multe forme clinice:

- nanism hipofizar pur, exclusiv cu manifestări clinice de insuficiență a STH;
- nanismul hipofizar cu hipotiroidie, în care se combină manifestările clinice ale insuficienței de STH cu cele ale insuficienței tiroidiene;
- nanismul hipofizar cu hipotiroidie și infantilism sexual, consecință a asocierii deficitului somatotrop, tireotrop și gonadotrop.

Nanism hipofizar pur

La naștere, greutatea și lungimea copilului sunt, de obicei, normale, dar după un timp, în cele mai multe cazuri după vârsta de 3 ani, viteza de creștere încetinește (1-3 cm/an) și se remarcă deficitul statural. Curba individuală de creștere se apropie de orizontală și este perturbată din momentul declanșării bolii. Hipotrofia staturală este mai pronunțată în cazul când încetinirea creșterii a survenit la o vârstă mai fragedă.

Proporţia şi armonia segmentelor corpului sunt păstrate, deci este vorba de un pitic armonic. Faciesul este mic, rotund, fruntea bombată, rădăcina nasului deprimată, evocând fizionomia unei păpuşi. Tegumentele sunt subţiri, fine, cu desen vascular evident, lipsite de elasticitate, cu cicatrizarea întârziată a rănilor, des cu descuamare fină superficială. Tegumentele faciale sunt uscate, cu riduri fine, fără pilozitate şi se zbâresc de timpuriu, la definitivarea dezvoltării sexuale. Ochii sunt mici, rotunzi, expresivi, vioi. Gura mică cu deschidere circulară. Mandibula rămâne nedezvoltată şi redă feţei un aspect de "profil de pasăre" – retrognatism mandibular. Tot din această cauză dinţii sunt mici şi înghesuiţi. Erupţia dentară este întârziată.

Extremităţile sunt mici, fine, acromicrice, în concordanţă cu subdezvoltarea musculo-scheletică. Organele interne la fel sunt mici – splanhnomicrie. Organele genitale externe, deşi mici, sunt normal dezvoltate în raport cu talia. Caracterele sexuale secundare se dezvoltă tardiv, sexualizarea rămânând incompletă:

- la băiat penisul şi scrotul rămân mici, dar în armonie cu talia. Pilozitatea pubiană este slab dezvoltată, la fel şi cea facială. Vocea rămâne nemodificată sau bitonală;
- la fetiţă vulva rămâne infantilă. Pilozitatea pubiană este săracă, sânii slab dezvoltaţi. Menstrele dacă şi apar, apoi târziu, sunt neregulate şi se suspendă de timpuriu.

La maturitate, la ambele sexe, se menţin caracterele scheletice juvenile. Nanicii hipofizari au tulburări de termoreglare, sudoraţie minimă, deoarece funcţionarea glandelor sudoripare este controlată de axa STH-IGF. Toleranţa la efort este scăzută, fac uşor hipoglicemii, lipotimii.

Dezvoltarea psihicointelectuală este normală, dar din cauza taliei mici ei devin complexaţi şi au unele tulburări de comportament. Trăsăturile de caracter pot fi marcate de negativism, melancolie, izolare, inhibiţie.

Apetitul este scăzut, constituind deseori motivul iniţial pentru consult la medic.

Uneori tabloul clinic este completat de simptomatologia cauzei bolii (tumori hipotalamo-hipofizare) sau ale bolilor asociate. La deficitul hipofizar pluritrop se asociază simptomele caracteristice hormonilor deficitari (TSH, FSH, LH).

Nanism hipofizar cu hipotiroidie

La trăsăturile generale ale nanismului hipofizar pur se asociază o serie de elemente semiologice, caracteristice insuficienţei tiroidiene. Tegumen-

tele sunt groase, reci, aspre, uscate, carotenodermice, mai ales în podul palmelor. Ţesutul subcutanat este infiltrat de edem mucos, modificând în special faciesul care devine rotund, uşor umflat, cu fantele palpebrale micşorate. Părul este lipsit de luciu, uscat, aspru. Unghiile sunt groase, mate, friabile. Sunt caracteristice tulburările funcţionale, în special bradicardia şi tranzitul intestinal încetinit.

Dezvoltarea psihosomatică este încetinită şi întârziată, acest fenomen fiind cu atât mai pronunţat, cu cât insuficienţa tiroidiană este mai intensă şi mai precoce.

Nanism hipofizar cu infantilism sexual

Până la vârsta pubertăţii, evoluţia bolii şi aspectul bolnavilor sunt asemănătoare cu nanismul hipofizar pur. Particularităţile acestei forme de nanism asociat cu deficit de gonadotropine se manifestă ca o consecinţă a lipsei de sexualizare.

La băiat organele genitale externe rămân infantile: penisul mic şi subţire, scrotul mic, nefaldurat şi nepigmentat, testiculele şi epididimul sunt mici, uneori cu criptorhid uni- sau bilateral. Pilozitatea pubio-axială şi facială nu se dezvoltă. Pilozitatea corporală este mult redusă. Vocea rămâne infantilă.

La fată labiile mari şi mici, la fel şi tractul genital intern, rămân nedezvoltate. Pilozitatea pubio-axială lipseşte, sânii nu se dezvoltă, areolele sunt mici şi palide, mameloanele de asemenea sunt mici şi nereliefate, uneori invaginate. Amenoreea este primară. La ambele sexe se menţin caracterele scheletice juvenile şi se remarcă o tendinţă spre obezitate moderată cu caracter ginoid.

Examene de laborator

1. Dozarea hormonului somatotrop seric are valoare diagnostică doar în cazul în care este scăzut (8% din nanisme).

2. Testul de stimulare a STH:

- Cu insulină. În nanismul prin deficit de STH, testul este negativ; valorile STH rămân nemodificate după stimularea hipotalamo-hipofizară determinată de hipoglicemie prin administrarea de insulină 0,05 – 0,1 UI/ kg/corp.
- Cu glicină sau arginină – 0,25 g/kg/corp i/v în 5 – 10 min sau 0,5 g/kg/corp în perfuzie 30 min; aceleaşi interpretări ca şi pentru testul cu insulină.
- Cu clonidină 100 mg/m^2 - se recoltează sânge la 60 min, cu dozarea STH; aceleaşi interpretări.

Alte determinări:

- determinarea SM: SMC sau IGF -1 = 2 – 5 u/ml (RIA);
în nanusmul hipofizar < 0,5 u/ml;
- determinarea Ac – anti–STH şi anti-proteină de transport.

3. Testele privind funcţia celorlalţi tropi hipofizari:

- Pentru TSH seric şi testul de stimulare cu TRH: sunt normale în nanismele hipofizare pure şi scăzute în nanismele hipofizare cu insuficienţă tiroidiană.
- Pentru gonadotropi: dozarea LH şi FSH serice radioimunologic în perioada pubertară arată valori normale sau uşor scăzute în raport cu vârsta cronologică în cazul nanismului hipofizar pur şi valori scăzute în cazul nanismului hipofizar cu infantilism sexual.
- Pentru funcţia corticotropă se dozează radioimunologic ACTH-ul plasmatic sau se apreciază rezervele hipofizare de ACTH prin testul la Metapiron: sunt normale în nanismele hipofizare pure, iar în nanismele hipofizare asociate cu insuficienţă corticosuprarenală ACTH-ul plasmatic este scăzut, iar testul la Metapiron negativ.

Evidenţierea unor valori normale sau excesive de STH, însoţite de valori scăzute sau de absenţa somatomedinelor (IGF1), indică la nanism Laron.

Răspunsul pozitiv la testele de stimulare cu liberine (tireoliberina - TRH, gonadoliberina–GH-RH, somatoliberina – GRH), în absenţa modificărilor şelare, sugerează originea hipotalamică a nanismului.

4. Semiologia metabolică:

- *Metabolismul glucidic:* hipoglicemie, mai des la efort, toleranţa la glucoză este bună, iar la insulină scăzută.
- *Metabolismul proteic:* bilanţul azotic este negativ sau slab pozitiv, cu scăderea urinară a creatininei şi hidroxiprolinei.
- *Metabolismul lipidic:* colesterolul seric este uşor crescut în nanismul hipofizar pur şi mai accentuat în cel cu hipotiroidie.
- *Metabolismul hidromineral:* nivelul fosforului seric şi al fosfatazei alcaline este diminuat.

5. Radiologic:

- *Tulburări morfologice ale hipofizei* se pot evidenţia prin examenul radiologic clasic, tomodensitometrie sau RMN a craniului şi a şeii turceşti.

În cazul tumorilor hipofizare intraşelare (adenom cromofob), şaua se modifică în raport cu volumul tumorii, prezentând: şa cu contur multiplu, şa mărită în volum cu marginile neregulat erodate sau cu apofizele clinoide şi lama patrulateră dispărute.

În cazul tumorilor hipofizare extraşelare (craniofaringiom), şaua apare fie turtită de sus în jos, cu contur alungit, fie distrusă. Sunt semnificative calcifierile intraşelare sau haloul opac, în semicerc, în zona supraşelară.

Se pot evidenţia şi alte aspecte incriminabile în etiologia nanismelor hipofizare: calcifieri micronodulare extraşelare, sechele ale meningitelor tuberculoase, leziuni de hidrocefalee sau semne de hipertensiune intracraniană cu accentuarea desenului vascular, impresiuni digitale.

- *Vârsta osoasă* (se apreciază radiologic prin nucleele de osificare) este întârziată faţă de vârsta cronologică, dar egală sau uşor întârziată faţă de vârsta înălţimii.
- *Cartilajele de creştere* rămân deschise până la vârsta de 20 – 30 de ani.
- *Ţesut osos* radiotransparent, vizibil mai intens la întârzieri pubertare.

Diagnosticul diferenţial

Nanism hipotiroidian. Mixedemul congenital şi hipotiroidismul dobândit netratat afectează creşterea staturală, proporţiile segmentare şi encefalitatea. Aspectul este de "pitic dizarmonic": cap mare, trunchi voluminos, extremităţi mici. Pielea este infiltrată, uscată şi palidă. Inteligenţa este mult afectată – retard mintal.

Caracteristici paraclinice:
- STH bazal şi după stimulare este normal;
- IGF sunt scăzuţi;
- funcţia tiroidiană scăzută;
- vârsta osoasă este drastic scăzută, asociindu-se cu elemente de disgenezie epifizară.

Hipercorticismul, fie endogen sau iatrogen, realizează la copil o tulburare de creştere cu somatomedine normale sau crescute.

Hipoparatiroidismul şi pseudohipoparatiroidismul produc un deficit statural disarmonic, cu facies "în lună plină", obezitate centripetă, scurtarea membrelor, brahidactilie, brahimetacarpie şi brahimetatarsie.

Diabetul zaharat, rău controlat prin dietă şi insulinoterapie, este urmat de hepatomegalie (steatoză hepatică), retenţie a dezvoltării somatice şi sexuale (sindrom Mauriac).

Pubertatea şi pseudopubertatea precoce dau o talie finală mică, urmare a sudării precoce a cartilajului de creştere.

Deficitul hormon-vitamina D (de aport, de generare, de acţiune) produce o alterare a nivelului seric al IGF-1 şi osteocalcinei, cu deficit statural disarmonic, mai accentuat la formele familiale (vitaminorezistenţă) şi mai atenuat în formele cu tulburare de aport sau de generare. STH este normal la probele de stimulare.

Disgenezia gonadală – sindromul Turner - se defineşte prin elemente fundamentale:

- Hipotrofie staturală marcată, cu valori medii ale înălţimii în jurul a 140 cm, şi disarmonică (gâtul scurt, toracele lat, mameloane îndepărtate, trunchiul ceva mai alungit comparativ cu membrele inferioare scurte).
- Malformaţii somatice numeroase şi grave: inseraţia joasă a părului pe frunte şi ceafă, anomalii buco-dentare, *pterygium colli-fald musculo tegumentar* întins în evantai pe feţele latero-posterioare ale gâtului de la apofizele mastoide la umeri –"gât de sfinx", cubitus valgus, coarctaţia aortei şi alte anomalii ale cordului, colonului, nevi pigmentari răspândiţi pe faţă sau corp ş.a..
- Sexualizarea pubertară lipseşte.
- Dozările hormonale – gonadotropinele (FSH, LH) – sunt crescute, iar valorile hormonilor ovarieni sunt practic nule.
- USG – organele genitale sunt de tip feminin, dar hipoplastice, gonadele absente sau rudimentare.
- Examenul citogenetic – cromatina sexuală absentă, cariotipul 45X0 sau mozaicisme cu linii 45X.

Piticismul familial. Copilul se naşte cu greutate şi dimensiuni mici. Vârsta osoasă corespunde cu vârsta cronologică, sexualizarea este normală, STH are valori normale.

Condrodistrofia este lipsa genetică a cartilajului de creştere. Aspect: membre scurte, cap şi trunchi normale. Sexualizarea este normală.

Malnutriţia este cauza cea mai frecventă de hipotrofie staturală în lume. S-a demonstrat că în subnutriţie există un deficit de somatomedină-C (IGF-1).

Nanismul psiho-social a fost descris încă în 1967 la copii lipsiţi de afecţiunea maternă, proveniţi din medii ostile, al căror ritm de creştere

este asemănător cu cel determinat de deficitul de STH. Aceşti copii au şi o întârziere de vorbire, o conduită alimentară bizară, însoţită de polidipsie. Schimbarea mediului familial este însoţită de reluarea ritmului normal de creştere. Este implicat deficitul de somatoliberină.

Sindroamele de malabsorbţie şi bolile intestinale inflamatorii cronice cauzează hipotrofie staturală prin deficit de IGF-1.

Afecţiunile cronice renale. Insuficienţa renală cronică, acidoza tubulară renală sunt însoţite de încetinirea ritmului de creştere prin pierderea proteinocalorică, de potasiu, bicarbonaţi şi IGF-1. O altă cauză renală reprezintă osteodistofia renală care se manifestă prin hipocalciemie, hiperfosfatemie, hiperfosfatazie, acidoză metabolică şi hiperparatireodism secundar, reversibil la administrarea de calcitriol.

Boli cardiace cronice. Cardiopatiile congenitale cianogene (defectul septal interventricular, tetralogia Fallot), valvulopatiile mitrale, tricuspidale şi aortice sunt însoţite de încetinirea creşterii la aceşti pacienţi.

Boli hematologice. Talasemia majoră, siclemia sunt însoţite de hipotrofie staturală prin deficit de IGF-1.

Infecţiile specifice – sifilis, malarie, tuberculoză.

Principii şi metode terapeutice

Tratamentul etiologic este posibil atunci când se cunoaşte factorul cauzal şi acesta poate fi abordat, de exemplu, în tumorile hipofizare.

Tratamentul patogenic are ca obiective principale corectarea tulburărilor de creştere şi a tulburărilor endocrine asociate. În nanismul hipofizar – prin lipsa STH-ului – singurul element capabil să corecteze aceste tulburări este administrarea exogenă substituitivă a acestui hormon. Ca medicaţie se administrează STH-ul sintetizat de *Escherichia coli* căreia i s-a grefat gena umană de sinteză a STH-ului (metoda ADN recombinat). Folosirea STH-ului recoltat din hipofizele umane a fost interzisă , deoarece s-a demonstrat posibilitatea transmiterii encefalitei subacute spongioase Jakob-Creutzfeldt.

În prezent se folosesc următoarele preparate:

– *Norditropin* (Novo-Nordisk) cu administrare automată, flacoane de 12 UI;

– *Humatrop* (Eli Lilly) flacoane de 4 şi 16 UI;

– *Saizen* (Serono), singurul preparat mamalian în flacoane de 4 UI şi injectoare automate 16 UI. Doza recomandată este de 0,06 mg/kg/corp

(0,2 UI/kg/corp) peste 1 zi, sau 0,035 mg/kg/corp (0,1 UI/kg/corp) zilnic seara, înainte de somn. Administrarea se face subcutanat, schimbând locul injecţiei pentru a preveni lipoatrofia. Eficienţa se măsoară în centimetri recuperaţi în creşterea taliei. În normă ea constituie 8-12 cm în primul an de tratament, urmată de o viteză progresiv descrescândă, dar care poate dura 3-4 ani. Dacă în primele 6 luni de tratament rata creşterii nu depăşeşte 2,5 cm, în următoarele luni doza poate fi dublată. Dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare, tratamentul se suspendează. Efectul STH-ului administrat exogen este cu atât mai bun cu cât vârsta de instituire a tratamentului este mai precoce, deoarece răspunsul cartilajului de creştere la STH scade progresiv cu avansarea în vârstă.

În formele hipotalamice, cu hipofiza integră, se poate aplica tratamentul cu somatoliberină sintetică. Somatomedina C (IGF) este singurul remediu eficient în tratamentul nanismului Laron. Este un tratament scump, în curs de cercetare. Dacă nanismul hipofizar este însoţit de tulburări ale glandelor endocrine hipofizo-dependente, se va face corectarea acestor tulburări. Tulburările glandei tiroide se anihilează substitutiv, administrându-se hormoni tiroidieni. În nanismele hipofizare asociate cu insuficienţă de ACTH se institue substituţia cu glucocorticoizi.

Un mijloc important de tratament în nanism este administrarea substanţelor anabolizante - steroizi de sinteză cu structură asemănătoare testosteronului. Aceste substanţe stimulează creşterea taliei sporind sinteza proteică în general, inclusiv în cartilajele de creştere ale oaselor lungi, şi secreţia de STH endogen. Doza folosită la pacienţii cu dezvoltare osoasă întârziată este în jur de 1mg/kg/corp pe lună intramuscular pentru *retabolil* şi 0,1-0,15 mg/kg/corp în zi per oral pentru *metandrostenolon*. Tratamentul se începe, de regulă, la vârsta de 5-7 ani şi se face în cure a câte 2-3 luni cu intervale de 2-4 săptămâni şi se sistează atunci când:

- vârsta osoasă se egalează sau depăşeşte vârsta cronologică;
- apar semnele de pubertate proprie (steroizii anabolici inhibă prin feed-back negativ secreţia gonadotropă pulsatilă);
- apar efecte adverse aşa ca hirsutism, virilizare somatică (clitoromegalie).

Corectarea insuficienţei gonadice. Deoarece hormonii sexuali şi gonadotropinele accelerează diferenţierea scheletului şi osificarea cartilajelor de creştere, această corecţie se va face numai după pubertate. Băieţilor la

vârsta de 15-16 ani li se administrează gonadotropine – *gonadotropina corionică* în doze de 1000 – 1500 UI i/m de 2-3 ori pe săptămână timp de 2-3 luni cu intervale de 3 luni. În caz de efect insuficient, de la vârsta de 16 ani se administrează doze mici de androgeni (*metiltestosteron* în doză de 5-10 mg/zi sublingual). Fetelor, ce au depăşit vârsta de 16 ani, li se administrează estrogeni în doze mici, imitând ciclul menstrual normal (3 săptamâni fiecare lună). În faza a doua a ciclului, se poate administra *gonadotropină corionică* 1000 – 1500 UI de 3-5 ori pe săptămână sau preparate cu acţiune gestagenă (*pregnină, progesteron*).

După închiderea zonelor de creştere, este indicat tratamentul substitutiv permanent cu hormoni gonadici în doze terapeutice conform sexului pentru a asigura dezvoltarea normală a organelor genitale, a semnelor sexuale secundare, a libidoului şi potenţei sexuale. Tinerilor li se administrează preparate androgenice cu acţiune prolongată (*testenat, sustanon-250, omnadren-250*).

Tinerelor li se administrează lunar tratament secvenţional estrogen-progesteronic. Tratamentul este de durată lungă, de preferinţă până la vârsta de climacteriu fiziologic.

Este indicată dieta bogată caloric, cu proteine, glucide, săruri de Ca, P, vitamine, preparate de Zn care stimulează activitatea IGF-1.

Prognosticul depinde de factorul cauzal al bolii. În formele genetice ale nanismului, prognosticul pentru viaţă este favorabil. În caz de adenom hipofizar şi leziuni organice ale SNC, el este determinat de dinamica evoluţiei procesului patologic de bază.

Metodele contemporane de tratament au sporit cu mult capacitatea fizică şi de muncă a pacienţilor, precum şi durata vieţii lor. În perioada tratamentului activ, pacienţii necesită control medical fiecare 2-3 luni, în terapia de întreţinere – fiecare 6–12 luni.

Alegerea profesiei corespunzător posibilităţilor fizice şi psihice ale bolnavilor are o importanţă primordială în adaptarea lor socială. Este rezonabilă alegerea unei profesii care nu necesită efort fizic sporit, dar care permite manifestarea capacităţilor intelectuale.

Insuficienţa adenohipofizară: hipopituitarismul la adult

Insuficienţa adenohipofizară poate fi definită ca un deficit al producţiei de hormoni adenohipofizari, fie prin leziuni locale, fie prin lipsa stimulării de către hipotalamus.

Ea se poate manifesta sub formă de insuficienţă hipotalamo-hipofizară, hipopituitarism postpartum – sindromul Scheehan, caşexie hipofizară – boala Simmonds.

În anul 1914 M. Simmonds descrie o stare caşectică însoţită de o involuţie catastrofală a ţesuturilor şi organelor, a aparatului sexual, determinate de necroza septico-embolică a adenohipofizei, instalată după o naştere patologică cu hemoragie masivă. În 1938 Scheehan arată că necroza hipofizară nu duce în mod obligatoriu la caşexie. O mare parte din cazuri evoluează într-o formă mai uşoară, descrisă de el şi cunoscută ca sindromul Scheehan.

Manifestările clinico-metabolice ale insuficienţei hipofizare depind de:

- rapiditatea instalării deficitului;
- etapa cronologică de creştere şi dezvoltare a individului la care apare acest deficit;
- severitatea deficitului secretor (parţial sau total);
- originea deficitului: primitiv hipofizar (este distrus cel puţin 75% din parenchimul glandular) sau secundar unui defect secretor cantitativ sau pulsatil al neurohormonilor stimulatori hipotalamici (insuficienţa hipotalamică);
- Etiopatogenia insuficienţei.

Etiologie

*1. **Invaziv*** tumoral:

- macroadenom hipofizar secretant / nesecretant;
- craniofaringiom;
- metastaze;
- meningiom, gliom de nerv optic, pinealom;
- anevrism carotidian.

2. Ischemic:

- necroza hipofizară postpartum = *sindrom Scheehan*: un colaps provocat de hemoragie în timpul sau după travaliu produce vasospasm hipotalamo-hipofizar, cu necroză ischemică a adenohipofizei care poate

fi însoţită de insuficienţa secreţiei tuturor hormonilor adenohipofizari (STH, PRL, TSH, ACTH, FSH, LH) – panhipopituitarism sau selectiv, insuficienţa unuia sau a mai multor hormoni. Adenohipofiza de gestaţie este hiperplaziată prin lactotrofe şi are un necesar de oxigen crescut. Extinderea necrozei la eminenţa mediană poate determina un diabet insipid asociat;

- apoplexie hipofizară prin infarctizarea unei tumori hipofizare sau prin hemoragie hipofizară.

3. Infiltrativ: sarcoidoză, histiocitoză X, hemocromatoză;

4. Iatrogen: postchirurgical (hipofizectomie, secţionarea tijei hipofizare); postradioterapie, după tratament substitutiv prelungit.

5. Infecţios: meningită TBC, encefalită, sifilis, micoze;

6. Posttraumatism cranian;

7. Imunologic (rar): hipofizită autoimună;

8. Izolat (congenital): mono sau pluritrop (de exemplu, deficit de LH şi FSH cu anosmie – sindrom Kallman);

9. Idiopatic (familială).

Tabloul clinic

Instalarea bolii se produce, de obicei, insidios, excepţie făcând hipopituitarismul postchirurgical şi cel secundar unei apoplexii hipofizare. Particularitatea mecanismului patogenic realizează variaţii în modalitatea de prezentare a bolii:

- În adenomul hipofizar apare simptomatologia sindromului tumoral, iar în adenoamele hipersecretorii se adaugă cadrul sistemic, secundar hipersecreţiei hormonale patologice. Compresiunea tijei hipofizare sau leziunile primitive hipotalamice suprimă controlul inhibitor al prolactostatinei asupra secreţiei de PRL, aceasta crescând, de regulă, discret;
- În sindromul Scheehan există antecedente obstetricale, agalactie precoce postpartum, amenoree, epilare pubio-axială.

Tabloul clinic poate îmbrăca aspecte variate după predominarea deficitului secundar parţial sau total al hormonilor secretaţi de glandele periferice, dependente funcţional de secreţia hipofizară.

La examenul fizic al pacientului se constată:

- tegumente fine, palide, uscate, cu elemente de senescenţă;
- astenie, scăderea capacităţii de efort fizic şi intelectual.

Deficitul de STH:

- la adult contribuie la procesul de distrofie cutanată, cicatrizarea întârziată a rănilor, întârzierea consolidării fracturilor osoase, diminuarea densității osoase, scăderea toleranței la efort fizic, diminuarea necesarului de insulină la diabetic.

Deficitul de LH și FSH produce:

- la femei tinere – oligomenoree, hipomenoree, amenoree însoțită de fenomene de desexualizare: căderea părului axilar și pubian, involuția tractului genital, atrofia sânilor, indiferență sexuală și frigiditate; la menopauză nu apar semne clinice evidente;
- la bărbat – scade libidoul, se atrofiază penisul, testiculele, prostata, scade frecvența bărbieritului;
- la ambele sexe scade interesul pentru sexualitate, apar epilare pubioaxială, sterilitate, osteoporoză precoce, se accentuează ridurile faciale.

Deficitul de TSH produce:

- un hipotiroidism secundar, fără guşă, mai "blând" ca manifestare comparativ cu hipotiroidismul primar: oboseală, somnolență, intoleranță la frig, piele uscată, păr fragil, scăderea memoriei, bradilalie, bradipsihie, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, constipație.

Deficitul de ACTH produce:

- hipocorticism secundar ("addisonism alb") – slăbiciune generală, astenie, scăderea poftei de mâncare până la anorexie, grețuri, vărsături, scădere ponderală, hipotensiune arterială cu frecvente stări de lipotimie, hipoglicemie, anemie, depigmentarea tegumentelor și atrofie musculară;
- în caz de stres – insuficiență suprarenală acută.

Prolactina prezintă particularități simptomatice în funcție de nivelul seric. În cazul hiperprolactinemiei (proces compresiv hipotalamo-hipofizar) se pot produce amenoree și galactoree, iar în hipoprolactinemie (proces distructiv hipofizar) hipogalactoree până la agalactie postpartum.

Componentul hipotalamic se poate manifesta în simptomatologia clinică prin tulburări de termoreglare, mai des hipotermie, uneori cu subfebrilitate și crize vegetative cu hipoglicemie, frisoane, sindrom de tetanie și poliurie. Dereglările psihice sunt prezente în toate variantele de insuficiență hipotalamo-hipofizară: scăderea activității emoționale, indiferență, depresii, psihoze.

Insuficiența hipotalamo-hipofizară determinată de un proces invaziv tumoral hipofizar sau hipotalamic, se asociază cu un şir de simptome ale hipertensiunii intracraniene: oftalmologice, radiologice şi neurologice (cefalee, scăderea acuității vizuale şi micşorarea câmpului vizual).

Boala Simmonds apare în aceleaşi condiții etiologice ca şi sindromul Scheehan, deosebirea pare a fi în gradul de extindere a leziunilor care interesează şi hipotalamusul cu disfuncția centrului ventromedial hipotalamic şi asocierea caşexiei. Debutul este asemănător cu cel din boala Scheehan: agalactie, amenoree cu fenomene intense de desexualizare. Destul de repede se asociază anorexia totală cu o scădere marcată în greutate: în medie 2-6 kg pe lună, iar în formele galopante 25-30 kg. În perioada terminală, caşectică, slăbirea este extremă, bolnavii cântărind 25-30 kg. Pielea este uscată, atrofică, de paloare ceroasă. Fața este ridată, senilă. Muşchii se atrofiază. Părul cade de pretutindeni, iar cel care rămâne albeşte. Se dezvoltă osteoporoza, se atrofiază mandibula, cad dinții, unghiile se rup. Se constată bradicardie, TA scăzută cu frecvente stări de lipotimie, colaps în ortostatism. Bolnavii acuză vertijuri, senzație de frig, căreia îi corespunde o hipotermie veritabilă. Mişcările sunt lente, leneşe, adesea dureroase. Progresează rapid fenomenele de marasm, involuție senilă. Se dezvoltă o slăbiciune generală marcată, apatie, adinamie şi starea de comă cu sfârşit letal fără tratament specific.

Diagnosticul pozitiv este pus la:

- determinarea etiopatogeniei hipofuncției (istoric, clinic, explorări imagistice hipotalamo-hipofizare, examenul fundului de ochi, campimetrie);
- determinarea nivelului seric al hormonilor tropi (ACTH, PRL, TSH, STH, LH, FSH) şi a celor produşi de glandele endocrine periferice. Hormonii tropi nu cresc nici la un efect de feed-back pozitiv realizat prin nivelul scăzut al hormonilor periferici. Administrarea exogenă a hormonilor tropi poate stimula secreția hormonală periferică dependentă de aceştea.

În *deficitul de ACTH* se determină:
- cortizol seric scăzut;
- 17-OCS şi 17-CS, urinari scăzuți.

La stimularea cu ACTH exogen aceşti indici creşc.

În *deficitul de TSH* se determină:

- nivelul T_3 şi T_4 serici scăzut;
- iodocaptarea tiroidei redusă;
- metabolism bazal scăzut.

La testul de stimulare cu TSH exogen aceşti indici cresc, dar rămân fără răspuns la stimularea cu tireoliberină.

În *deficitul de gonadotropine* se determină:

- la femei - estradiol şi progesteron seric scăzuţi;
- la bărbaţi – testosteron seric scăzut.

La testul de stimulare cu gonadotropină aceşti indici cresc.

Sunt caracteristice tulburări metabolice aşa ca hipoglicemie, anemie hipocromă, hipercolesterolemie, aclorhidrie gastrică, hiponatriemie, hiperkaliemie.

Tratamentul insuficienţei hipofizare

- Tratamentul **etiologic**. În tumorile hipotalamo-hipofizare, în funcţie de caracterul acestora, este indicat tratament chirurgical sau tratament cu iradiere (radioterapie, gamaterapie, iradiere cu fascicul de protoni);
- Tratamentul de **substituţie** este modalitatea terapeutică fundamentală. Se face cu analogi sintetici ai hormonilor glandelor periferice. Acest tratament va fi urmat toată viaţa. Ordinea introducerii substituţiei este foarte precisă:

În primul rând se va substitui deficitul de ***cortizol*** cu cortizon (de elecţie) în doze de 20-30 mg/zi. Doza zilnică se va repartiza astfel: 2/3 dimineaţa la ora 7 şi 1/3 la ora 18 (conform ritmului circadian de secreţie). În tratamentul de durată nu este necesară asocierea mineralocorticoizilor. În cazul unui stres (boală acută, intervenţie chirurgicală), pacientului i se va majora doza substituitivă de 8-10 ori.

Substituţia tiroidiană se va introduce după cea cortizonică pentru a evita decompensarea suprarenală acută ca urmare a creşterii necesităţilor metabolice, induse de tratamentul cu hormoni tiroidieni. Tratamentul se face cu levotiroxină, începând cu doze mici. Dozele substituitive se cresc treptat fiecare 5-7 zile până se ajunge la doza adecvată, care compensează hipotiroidia.

Hipogonadismul se va trata diferenţiat, în funcţie de sex şi de vârsta pacientului. Bărbatul adult va primi *sustanon –250* sau *omnadren 250 mg*,

i/m la 3-4 săptămâni. Femeia, a cărei sexualizare trebuie să fie susținută, va fi tratată cu cicluri artificiale estrogen-progesteronice.

La adult ***deficitul de STH și PRL*** nu necesită substituție terapeutică.

Bolnavii cu insuficiență adenohipofizară necesită un regim alimentar înalt caloric, bogat în vitamine, proteine, cu adaos de sare de bucătărie. Se vor administra periodic anabolice steroidiene. Terapia de substituție se va face toată viața. Capacitatea de muncă a acestor bolnavi, de regulă, este scăzută.

Diabetul insipid

Diabetul insipid este un sindrom poliuropolidipsic determinat de deficit în sinteza, transportul și eliberarea hormonului antidiuretic (vasopresina), mai rar de o tulburare de receptivitate tubulară renală față de vasopresină.

Clasificare

1. Diabet insipid nefrogen.
2. Diabet insipid neurogen.

Diabet insipid nefrogen. Nivelul ADH circulant este normal, iar răspunsul renal scăzut.

Poate fi dobândit:

- afecțiuni renale cronice ce interesează zona medulară și tubii contorți (pielonefrită, IRC, rinichi polichistic, amiloidoză, boala Sjögren);
- tulburări electrolitice: deficit cronic de potasiu , hipercalciemie.
- medicamente: Li, amfotericină, vinblastină.

Congenital: deficit de răspuns la ADH, lipsa de sensibilitate a adenilat-ciclazei la ADH.

Diabet insipid neurogen (central). Leziunile hipotalamice și ale tijei hipofizare dau diabet insipid permanent, iar leziunile sub eminența mediană induc diabet insipid tranzitoriu.

Etiologie:

- traumatism psihic sever;
- intervenții chirurgicale pe hipofiză;
- traumatisme cranio-cerebrale, îndeosebi cu fracturi de bază de craniu;
- tumori hipotalamo-hipofizare primitive sau metastatice;
- neuroinfecții de tip meningoencefalite;

• mai rar – sarcoidoză, histiocitoză, infecții luetice;
• familial;
• idiopatic.

Patogenie

Deficitul de vasopresină apare ca urmare a lezării nucleelor supraoptice şi paraventriculare. Mai frecvent se instalează diabetul insipid în leziunile din regiunea infundibulului, unde se strâng axonii neuronilor hipotalamici, formând fasciculul nervos hipotalamohipofizar. În absența de vasopresină, rinichiul nu poate concentra urina. Lipsa reabsorbției apei la nivelul tubului renal distal se exprimă printr-o poliurie hipostenurică, polidipsia fiind secundară poliuriei.

În forma nefrogenă congenitală sau dobândită, la o valoare normală sau crescută a vasopresinei, răspunsul tubului renal lipseşte, reabsorbția facultativă a apei nu are loc.

Tabloul clinic este dominat de cele 2 simptome majore: poliuria şi polidipsia.

Poliuria este durabilă şi continuă ziua şi noaptea. În formele uşoare, bolnavii urinează între 4 – 5 litri timp de 24 ore, în cele medii 5-10 l/24 ore şi în formele severe 11 – 20 litri şi mai mult. Pierderile de săruri sunt însă în limitele normei, de aceea densitatea urinei este foarte mică 1001 – 1005. Restricția hidrică nu modifică decât foarte puțin diureza, iar densitatea urinei rămâne neschimbată.

Polidipsia este consecința inevitabilă a poliuriei şi este proporțională cu aceasta. Polidipsia este excesivă, imperioasă şi invincibilă. Restricția consumului de apă nu poate fi suportată de bolnavi şi determină semne de deshidratare acută intra- şi extracelulară: scădere în greutate, febră, frisoane, tahicardie, cefalee, greață, agitație psihomotorie şi chiar colaps.

În diabetul insipid central simptomele apar brusc şi se constituie treptat în forma nefrogenă dobândită.

Uneori tabloul clinic este completat de simptomele proprii procesului patologic care a produs boala: tulburări vizuale, cefalee, scădere ponderală, amenoree, anorexie sau bulimie etc.

Diagnostic

Diabetul insipid se suspectă în caz de:

- diureză peste 2 – 3 l/zi;
- densitate urinară sub 1005;

- osmolaritate urinară sub 200 mOsm/kg;
- osmolaritate plasmatică peste 290 mOsm/kg.

Testul restricției hidrice: cu 12 ore înainte de efectuarea probei, bolnavul nu va consuma ceai, cafea, alcool, nu va fuma, va evita consumul excesiv de sare şi proteine. Dimineaţa se recoltează prima urină, apoi bolnavul este cântărit şi se recoltează o probă de sânge pentru hematocrit şi presiunea osmotică a plasmei. Bolnavul se izolează într-o cameră fără sursă de apă. Se urmăreşte volumul, osmolaritatea şi densitatea urinară fiecare oră, de asemenea şi masa ponderală. Testul se planifică pe 6 – 8 ore, dar se opreşte când pacientul a pierdut 5% din greutatea iniţială sau când apar primele semne de deshidratare. La sfârşitul probei, bolnavul se cântăreşte, se determină hematocritul şi osmolaritatea plasmei pentru a aprecia gradul de deshidratare. În deficitul de ADH, urina rămâne diluată cu densitate şi osmolaritate scăzută, iar hematocritul şi osmolaritatea plasmatică cresc.

Testul la ADH permite diagnosticul diferenţial între diabetul insipid nefrogen şi cel neurogen. Se administrează adiuretin intranazal şi se urmăreşte diureza. În formele de insuficienţă centrală de ADH, urina se normalizează. În diabetul insipid nefrogen, volumul urinar rămâne crescut, iar densitatea sub 1005.

Pentru stabilirea etiologiei diabetului insipid, se impun explorări:
- neurooftalmologice (fundul de ochi, campimetria);
- neuroradiologice (Rg craniului cu şaua turcească, CT, RMN).

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni:

- potomanie:
  - polidipsia se instalează progresiv, nu există o cauză organică;
  - este un teren psihic particular sau traumatism psihologic;
  - testul restricţiei hidrice este pozitiv.
- cu alte poliurii hipostenurice (hiperparatiroidism, hiperaldosteronism primar şi nefropatie kaliopenică);
- diabet zaharat – densitatea urinei crescută, glucozurie şi hiperglicemie;
- nefroscleroză compensată, poliurică-poliuria are caracter izostenuric, sunt prezente şi alte semne de suferinţă renală ca hipertensiunea arterială.

Tratament

În tumori, infecţii, boli de sistem se impune un tratament etiologic. Tratamentul patogenic este cel hormonal substituitiv, care se va face toată viaţa. Cu acest scop se aplică:

Adiuretină (pulbere de neurohipofiză de porc sau vite cornute mari). Se administrează în prize nazale câte 0,03 – 0,05, 3-4 ori pe zi, conducându-ne după efectul antidiuretic. Poate provoca reacţii iritante locale sau alergice severe care limitează utilizarea ei.

Lizin-vasopresina sintetică – un preparat sub formă de şpray nazal. Exercită o acţiune de scurtă durată şi necesită administrări repetate. Este bine tolerată de bolnavi, nu are efecte adverse locale sau generale.

DDAVP (1-desamino 8-D-arginin-vasopresina) comercializat sub denumirea de *adiuretin*, este medicaţia de elecţie a diabetului insipid central. Are efect antidiuretic prelungit (12-24 ore), este presor neglijabil, poate fi prescris gravidelor întrucât nu are efect teratogen. Se administrează intranazal în doză de 10-20 µg pentru maturi şi 5 µg pentru copii de 1-2 ori pe zi.

Tratamentul nehormonal poate fi folosit în unele forme de diabet insipid central cu deficit hormonal parţial. Sunt indicate:

Clorpropamida – potenţează efectul ADH-ului endogen la nivelul tubului renal şi stimulează secreţia acestuia la nivel hipotalamic. Doza zilnică este de 100 – 500 mg. Riscul hipoglicemiei recomandă prudenţă la vârstnici şi abţinere la copii.

Carbamazepina (200-600 mg/zi) şi *clofibratul* (2-3 g/zi) stimulează secreţia hipotalamică de ADH.

Indometacina (100 mg/zi) potenţează efectul ADH-ului la nivel renal prin inhibiţia sintezei intrarenale a prostaglandinelor.

Diureticele tiazidice scad poliuria la pacienţii cu diabet insipid central şi nefrogen. Hidroclorotiazida este eficientă în doză de 50-100 mg/zi. Este necesară asigurarea aportului de potasiu pentru a preveni hipokaliemia.

Prognosticul este satisfăcător. În formele simptomatice depinde de caracterul şi evoluţia afecţiunii de bază.

Prelegerea 4

TUMORILE HIPOFIZARE

Tumorile hipofizare prezintă formaţiuni generate de ţesut hipofizar sau de celule embrionare nediferenţiate.

Hipofiza mărită şi deformată a fost descrisă pentru prima dată de *Pierre Marie* în 1886 la un bolnav cu acromegalie, existenţa hipofizei fiind cunoscută timp de peste două milenii.

Frecvenţa tumorilor hipofizare constituie10 – 15% din totalul tumorilor intracraniene şi circa 40% din cazurile de boli hipofizare.

Stadiile evolutive ale tumorilor hipofizare

- ***intrahipofizar***, iniţial, caracterizat de hiperplazie, microadenom sub 5 mm în diametru,fără compresiunea membranei hipofizare, uneori cu dereglări clinice, hormonale.
- ***intraşelar***, atinge pereţii osoşi ai şeii, destinde dura mater, lărgeşte, deformează şeaua turcească, inclusiv intrarea în ea, dedublează conturul, măreşte diametrul, verticalizează dorsul şeii, subţiază pereţii şelari formînd neregularităţi, tumoarea rămânând însă în limitele şeii;
- ***invaziv***, cu expansiunea supra- sau infraşelară a tumorii.

Dezvoltarea supraşelară a tumorii duce la ruperea cortului şelar format de dura mater şi invadarea encefalului, provocînd compresiunea chiasmei şi a nervilor optici, a nervilor oculari motori, a hipotalamusului, hipertensiune intracraniană. Creşterea infraşelară distruge planşeul şelar, cu pătrunderea tumorii în sinusul sfenoidal.

Expansiunea difuză a tumorii, fiind persistentă şi îndelungată, poate distruge complet peretele şelar cu invadarea formaţiunilor învecinate şi dezvoltarea simptomelor clinice de compresiune corespunzătoare.

Clasificarea

- ***benigne (adenoame)***, întâlnite în 80 – 90% de cazuri;
- ***maligne***, rareori primare, mai des cu metastaze în plămâni, sân, neoplasme;
- ***craniofaringioame*** (disgenetice).

Adenoamele hipofizare

Clasificarea

a. După criteriul histologic (microscopic):

- *cromofobe* (50%), secretante de PRL, STH, TSH, FSH, LH sau nesecretante;
- *acidofile* (35%), secretante de PRL şi/sau STH;
- *bazofile* (15%), secretante de ACTH, TSH, FSH, LH.

b. După criteriul funcţional:

- *secretante* (85 – 90%):

a) primare de PRL (50%), STH (25%), ACTH (10%), MSH (5%), TSH (5%), FSH şi LH ;

b) secundare (reactive) – la insuficienţa primară a unei glande endocrine periferice:

- ACTH secretante după suprarenalectomia bilaterală fără substituţie hormonală (sindromul Nelson);
- TSH secretante (insuficienţă primară tiroidiană netratată – mixedem);
- FSH, LH secretante (hipogonadism primar netratat).

- *nesecretante* (10 – 15%) , cromofobe sau craniofaringioame.

c. După criteriul de dimensiuni (stadiile Hardy):

- ***stadiul I,*** microadenom sub 10 mm în diametru;
- ***stadiul II,*** macroadenom de 10 – 20 mm, intra-, sau, şi extraşelar;
- ***stadiul III,*** invaziv localizat, cu infiltrarea osului şelar;
- ***stadiul IV,*** invaziv difuz, cu distrucţia osului şelar.

Tabloul clinic

a. Sindromul funcţional (endocrin) include:

- *simptome de hipersecreţie hormonală adenomhipofizară*: galactoree – pentru PRL, acromegalie, gigantism – pentru STH, boala Cushing – pentru ACTH, melanodermie - pentru MSH (POMC), tireotoxicoză - pentru TSH primar crescut şi mixedem – la TSH mărit secundar;

- *simptome de hiposecreţie hormonală hipofizară* parţială sau totală datorate compresiunii asupra hipofizei de către adenoamele mari, în special, cromofoabe şi craniofaringioame, condiţionînd nanism hipofizar, diabet insipid, sau/şi hipofuncţii secundare ale glandelor endocrine periferice: hipotiroidie, hipocorticism, hipogonadism;

- *simptome mixte de hiper- şi hipofuncţie hipofizară.* De exemplu, hipersomatotropism (acromegalie sau gigantism) cu insuficienţă gonadotropă sau/şi tireotropă.

b. Sindromul tumoral include semne clinice determinate de sediul, volumul tumorii şi gradul de compresiune intra- sau/şi extrahipofizară:

- *macroadenom intraşelar* care poate genera cefalee frontală, retroorbitală, greaţă,vome;
- *expansiune inferioară*, în sinusul sfenoidal: epistaxis, hemoptizii, scurgeri nazale de licvor, meningită;
- *creştere laterală*, spre sinusul cavernos: paralizia nervilor oculomotori III, IV, VI, exoftalmie unilaterală;
- *compresiune superioară*, prehiasmatică: hemianopsie bitemporală, anosmie, tulburări comportamentale, diabet insipid;
- *extindere retrochiasmatică*: hipertensiune intracraniană, modificări hipotalamice, nervoase (afectarea ventriculului III) şi de trunchi cerebral: dereglări de temperatură, apetit (obezitate, caşexie), epilepsie.

Investigaţii imagistice şi de laborator:

- *radiografia craniului* cu centrarea şeii turceşti, tomografia computerizată (TC), rezonanţa magnetică nucleară (RMN) confirmă prezenţa tumorii, sediul, dimensiunile, forma, gradul de invaziune şi distrucţie locală;
- *ecoscopia, TC, RMN* a glandelor endocrine periferice pun în evidenţă modificări organice primare sau secundare;
- *dozările serice de hormoni hipofizari, tiroidieni, corticosuprarenali*, precum şi *testele de stimulare şi inhibiţie*, certifică starea funcţională a tumorii, hipofizei şi a glandelor endocrine periferice, precizînd şi diagnosticul;
- *examenul câmpului vizual, al fundului de ochi, ecoencefalografia* şi alte metode semnifică compresiunea extrahipofizară.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele patologii:

- şa turcească constituţional mare;
- sindrom de şa vidă;
- anevrism carotidian;
- chisturi arahnoidiene sau dermoide;
- tumori craniene cu modificări secundare în şaua turcească (gliom, meningiom);

- craniofaringiom;
- hiper- sau hiposecreţii de hormoni hipofizari şi/sau ai altor glande endocrine.

Evoluţie

Lentă, dar persistentă în majoritatea cazurilor. Tratamentul adecvat al tumorilor sub 2 cm în multe cazuri este eficient. În cazurile cu evoluţie persistentă, cu compresiuni şi distrucţii evidente, apar complicaţii neurooftalmice, metabolice, hipopituitarism, diabet insipid, infarct şi ictus intra- sau extrahipofizar.

Tratament

Obiective şi metode de realizare

Înlăturarea tumorii are scop preventiv (evitarea complicaţiilor mecanice şi hormonale) şi curativ (eliminarea cauzei care produce dezechilibrul hormonal şi tulburările mecanice). Se practică două metode de abordare a tumorii hipofizare:

- *abordul transsfenoidal, rinoseptal, microchirurgical* include incizie sublabială cu decolarea mucoasei septale, rezecţia porţiunii inferioare a cloazonului nazal, ablaţia rostrului sfenoidal, rezecţia durei mater, înlăturarea tumorii prin polul său inferior. Este indicat în adenoamele mari, intrahipofizare, care se dezvoltă în sinus. Riscurile sunt limitate, metoda fiind preferată şi eficientă în 80% din cazuri. Poate genera rinoree şi sindrom de şa turcească vidă;
- *abordul transfrontal, intracranian* include deschiderea cavităţii craniene prin volet frontal, a scizurii Sylvius, vizualizarea regiunii optochiasmatice şi abordarea tumorii prin polul său anterosuperior. Este indicat în tumorile hipofizare cu dezvoltare supraşelară şi în craniofaringioame. În circa 40% de cazuri apar complicaţii: hematom, edem cerebral, lezarea formaţiunilor vecine, diabet insipid, tulburări neurologice.

Distrugerea celulelor tumorale se obţine folosind iradieri externe sau interne cu următoarele metode:

- *radioterapie convenţională, clasică*, cea mai frecvent practicată. Se foloseşte o sursă de Rx de înaltă energie îndreptată spre hipofiză din 3-5 câmpuri, care se schimbă zilnic (frontal, 2 temporale, occipital sau 2 maxilozigomatice). Se începe cu o doză mică (25 – 50 r în zi), care se creşte progresiv până la 200 r zilnic. Aceasta se menţine până la atingerea dozei sumare eficiente (5000 – 7000 r) în funcţie de excesul hormonal produs de tumoare;

- *telegamaterapia* cu Co 60, caracterizată printr-un răspuns tardiv de peste 3 ani şi hipopituitarism frecvent;
- *radioterapie supravoltată* cu accelerator liniar, betatron (800 – 1000 Kw);
- *radioterapie neconvenţională* cu particule grele (nuclee de Heliu);
- *radioterapie interstiţială* cu plasare de sursă radiantă - Au 198, Itrium 90, în hipofiză.

Indicaţiile radioterapiei: tumori hipofizare cu volum moderat, hormonal-secretante, cu evoluţie progresivă, nereceptive la tratamentul medicamentos administrat, sau/şi cu recidive după adenomectomia hipofizară.

Mai sensibile la tratament sunt adenoamele acidofile şi bazofile, puţin sensibile, cromofobe şi prolactinoamele.

Contraindicaţii: tumori voluminoase, cu expansiune intracraniană, cu tulburări oculare grave.

Complicaţii: epilarea părului din zona câmpului radiat după doza de 3000 r, reversibilă spontan după 2 – 3 luni de la încetarea iradierii. Edemul şi staza papilară, lezarea tractului optic, a nervului oculomotor comun, arterita cerebrală radică, necroza hipofizară şi cerebrală. Aceste complicaţii apar în caz dacă nu este respectată regula de a se începe terapia cu doze mici, crescute progresiv, repartiţia defectuoasă a iradierii, volumul mare al tumorii.

Radioterapia distruge, în special, celulele cu rată mare de proliferare, tumorale, oprind astfel progresia tumorală, micşorând volumul ei şi restabilind funcţia hipofizară.

Blocarea secreţiei tumorale este eficientă prin faptul că acţionează selectiv pe receptorii neurohormonali ai celulelor secretante de tropi, inhibînd secreţia hormonilor hipofizari corespunzători. Astfel:
- *derivaţii ergolinici (bromcriptina, bromergonul, parlodelul)* stimulează receptorii dopaminergici (PIF) ai celulelor prolactinice, blocând sinteza de prolactină;
- *somatostatina (minisomatostatină, osteotid)* blochează receptorii celulelor somatotrope;
- *ciproheptadina* antagonizează serotonina şi histamina, inhibând celulele corticotrope.

Terapia medicamentoasă este indicată în tumorile secretante, înainte şi după tratamentul chirurgical şi cu iradiere. Nu se recomandă în timpul radioterapiei, deoarece scade sensibilitatea celulelor tumorale la iradiere.

Corectarea tulburărilor hormonale secundare este recomandată în cazurile cu insuficiențe secundare ale glandelor hipofizodependente şi constă în administrarea hormonilor glandelor respective: pentru tiroidă – hormoni tiroidieni, pentru corticosuprarenale – hormoni glucocorticosteroizi, pentru testicule – testosteron, pentru ovare – estrogeni şi progestine. Astfel, se înlătură dereglările de metabolism şi se restabileşte feed-back-ul spre hipotalamus şi hipofiză.

Anularea edemului şi a stazei intra- şi extrahipofizare se obține la administrarea spironolactonei (*veroşpiron, uracton* sau *triampur*), soluției de *magneziu sulfat* de 25% 10 ml şi a *eufilinei* de 2,4% 10 ml intravenos, lent. Cu ajutorul acestei medicații se diminuiază cefaleea, greața, voma, vertijul, dereglările de vedere, uneori reactive la terapia radică, conservatoare, chirurgicală.

Dispensarizarea. Pe parcursul primului an se recomandă consult periodic fiecare 3 luni. În anul 2 – fiecare 6 luni, cu efectuarea de investigații hormonale şi imagistice. În cazul evoluției favorabile a bolii, controalele se vor efectua fiecare 6-12 luni.

Prognosticul. Prognosticul este favorabil, cu excepția tumorilor mari cu distrucții intra- şi extrahipofizare pronunțate. În ceea ce priveşte restabilirea completă a sănătății şi a capacității de muncă, prognosticul este rezervat, majoritatea bolnavilor fiind invalizi.

Prolactina (PRL)

Structura biochimică. Prolactina este un hormon polipeptidic format din 198 de aminoacizi legați într-un lanț asemănător ca structură şi acțiune cu GH (16% din aminoacizi comuni) şi cu CS – somatotropina corionică (13% din aminoacizi comuni). PRL umană are cele mai multe secvențe comune cu cele de porc şi de berbec (respectiv 73% şi 60% de omologare).

Sediul sintezei. Prolactina se sintetizaeză în celulele lactotrofe, acidofile, diseminate rar, în întreaga adenohipofiză, în special la bărbat.

Secreția PRL este episodică cu rata secreției de cca 400µg/24h. La 1-2 ore de la adormire, indiferent de perioada zilei, secreția de prolactină creşte.

La nou-născut nivelul PRL este crescut, scade în primele luni de viață şi e uşor crescut la fete în perioada pubertară.

La femei PRL înregistrează valori mai ridicate în faza luteică, în sarcină (din cauza nivelului mult crescut al estrogenilor), în postpartum (ca urmare

a stimulării mameloanelor prin supt), apoi scade până la valori normale la 6 luni de la naştere, lactaţia putând fi menţinută la supt.

Eliberarea PRL şi TRH-ului este stimulată de estrogeni, serotonină, hipoglicemie, somn, efortul fizic, actul sexual, stres. L-DOPA, agoniştii dopaminergici şi antagoniştii serotoninei, hiperglicemia, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni blochează secreţia serotoninei.

Concentraţia serică a prolactinei la femeile negravide este de 16-20 ng/ml (200 – 400 Mu/ml), iar la bărbaţi şi copiii prepuberi aceste valori sunt mai mici. Timpul de înjumătăţire a PRL este de 20-30 minute.

Efectele biologice ale prolactinei se exercită direct asupra ţesuturilor ţintă, nefiind mediate.

Împreună cu estrogenii, progesteronul, steroizii suprarenali, GH, insulina, prolactina contribuie la dezvoltarea normală a glandei mamare, inducerea şi menţinerea secreţiei lactate.

PRL stimulează procesele anabolice din organism, inclusiv şi sinteza proteinelor şi a altor compuşi din lapte, preîntâmpină pierderile de Na^+ şi apă. Este hormon luteotrop prin menţinerea corpului galben, a sintezei de progesteron şi a colesterolului.

PRL inhibă secreţia de GRH, FSH, LH şi acţiunea lor la nivel gonadic.

Controlul secreţiei de PRL este asigurat în mare măsură de PIF (Dopamină) şi mai puţin de PRH, TRH şi mecanismul serotoninergic, inclusiv iritarea mamelonului cu scăderea DOPA, creşterea PRH şi a PRL. Un rol de stimulare au şi estrogenii, care în sarcină duc la proliferarea şi multiplicarea celulelor lactotrofe.

A fost depistată şi reglarea neurogenă (de exemplu, la stres) şi prin mecanism feed-back scurt (prolactina majorată creşte dopamina).

Receptorii pentru PRL sunt localizaţi preponderent la nivel mamar şi gonadic.

Metabolismul. 75% din PRL se inactivează în ficat şi 25% – în rinichi.

Sindromul hiperprolactinic

Sindromul hiperprolactinic întruneşte patologiile din afara perioadei de sarcină şi alăptare, caracterizate de creşterea evidentă a PRL, lactaţie persistentă şi, în majoritatea cazurilor, dismenoree.

Sinonime – sindromul galactoree-amenoree, sindromul lactaţiei persistente cu dismenoree, sindromul Chiari-Frommel, prolactinom.

Scurt istoric. Sindromul hiperprolactinic a fost definit pentru prima dată de către *Hipocrate* din Cos, în cartea "Aforisme – V", aforismul 39 "Dacă la o femeie care nici însărcinată nu e şi nici nu a născut, apare lactaţie, atunci menstrele ei pot înceta". În 1855 *Chiari*, iar peste câţiva ani şi *Frommel*, au descris pentru prima dată sindromul galactoree-amenoree postpartum cu tulburări psihotice şi malnutriţie. În 1932 *Argonz del Castilio* a descris sindromul la femei care nu au fost însărcinate, dar cu gonadotrofine absente şi estrogeni scăzuţi. În 1954 *Forbbest* şi *Albright* descriu prolactinomul cu lactoree-amenoree.

Frecvenţa. 0,1 – 0,2% dintre femei suferă de prolactinom. La bărbaţi apare de 3 – 4 ori mai rar. Peste 40% dintre adenoamele hipofizare sunt prolactinoame. Sindromul hiperprolactinic e prezent la 2 – 3% dintre femei.

Cauzele hiperprolactinemiilor patologice

I. Afecţiuni hipotalamice:

- procese infiltrative – histiocitoza X, sarcoidoză;
- boli inflamatorii – encefalite;
- tumori primare (craniofaringiom, meningiom, astrocitom, tuberculom, pinealom) şi secundare (metastaze);
- traumatisme craniocerebrale;
- afecţiuni vasculare: infarctizări, embolisme;
- postiradiere.

II. Leziuni ale tijei hipotalamohipofizare:

- secţiuni (chirurgicale, traumatice);
- compresiuni exercitate de tumori ale regiunii hipotalamo-hipofizare;
- afecţiuni vasculare.

III. Leziuni hipofizare:

- tumori hipofizare hipersecretante de prolactină (micro- sau macroadenoame);
- tumori mixte (secretante de prolactină şi ACTH, rareori de GH şi TSH);
- hiperplazia celulelor lactotrofe (în afara sarcinii);
- şa turcească vidă.

IV. Medicamentoase:

- psihotrope (fenotiazine – *clorpromazină, butirofenone, surpiride, pimozine*);
- antihipertensive (*rezerpina, alfa-metildopa*);
- antiemetice (*metaclopramide, dorperidon*);

- antihistaminice – blocanţi-H_2 receptori (*cimetidin*);
- opiacee şi opioide (*morfină, metadonă*);
- hormoni (*estrogeni, contraceptive orale,* TRH);
- inhibitori de monoaminoxidaze;
- digitale, amfetamine, vit D, izoniazidă.

V. Producţie ectopică de prolactină:
- neoplasm renal;
- neoplasm bronhogenic;
- tumori ale tractului digestiv.

VI. Boli endocrine:
- hipotiroidism primar;
- boala Addison;
- carcinomul adrenal feminizant;
- carcinomul testicular;
- sindromul ovarelor polichistice;
- pubertatea precoce;
- sindromul olfactogenital;
- hipoglicemia.

VII. Boli cronice:
- insuficienţa renală cronică;
- insuficienţa hepatică.

VIII. Leziuni iritative ale peretelui toracic:
- inflamaţii, mastite, herpes Zoster, pleurezie;
- traumatisme, stimulare mecanică a sânilor, mamelonului;
- arsuri.

IX. Prin mecanism neuroendocrin:
- efort fizic;
- stres prelungit;
- leziuni vaginale, uterine, sterilet.

X. Hiperprolactinemie idiopatică:
- fără modificări organice, uneori cu hipercalciemie.

Patogenie

Hiperprolactinemiile funcţionale de lungă durată (luni, ani) deseori conduc la scăderea sintezei de prolactostatină şi/sau la creşterea prolactoliberinei – motiv de hiperplazie lactotrofă şi formare de micro- sau ma-

croadenom hipofizar. Unii autori afirmă că microadenomul este un adenom aparte prin complexul enzimatic diferit de cel al macroadenomului, este mai rezistent la tratament şi nu e un pro- sau macroprolactinom.

La nivel hipotalamic, are loc alterarea eliberării pulsatile de GH-RH, determinînd hipogonadism hipogonadotrop.

La nivel supraşelar – îngustarea câmpului vizual, anosmie, diabet insipid, hipertensiune intracraniană.

La nivel hipofizar – scade secreţia pulsatilă de LH şi FSH şi peack-ul preovulator de LH, determinând amenoree, anovulaţie, sterilitate (hipogonadism secundar).

Uneori, ca urmare a compresiunii, scade nivelul seric de TSH, ACTH, generînd insuficienţa secundară tiroidiană şi corticosuprarenală cu simptomatologia corespunzătoare.

La nivel corticosuprarenal poate devia steroidogeneza spre formare de androgeni şi generare de hirsutism.

La nivel gonadic – inhibă feed-back-ul pozitiv estrogenic şi steroidogeneza la femeie, scade testosteronul, spermatogeneza la bărbat (scade libidoul, potenţa, induce infertilitate).

Tabloul clinic se compune din următoarele sindroame şi modificări de geneză diferită.

La femei:

- sindromul mamar: galactoree spontană sau provocată cu aspect lactescent până la incolor, în afara sarcinii sau a alăptării, mai des bilaterală, deseori însoţită de senzaţie de tensiune în sâni;
- sindromul gonadic: oligobradimenoree, spaniomenoree, amenoree, ovare polichistice virilizante, sterilitate secundară (90% cazuri) prin anularea procesului de selectare, creştere şi maturare a foliculului Graaf, cu anovulaţie, involuţia tractului genital, cu vagin şi uter hipoplazic, diminuarea libidoului cu depresie, anxietate (hipoestrogenism secundar indus);
- alte modificări endocrine şi de metabolism: uneori osteopenie, retenţie hidrică cu pastozitate, hirsutism, acnee, hiperpigmentare, anabolism proteic, efect antilipolitic, diabetogen.

La bărbaţi:

- sindromul mamar: uneori ginecomastie, rareori galactoree de hiperestrogenemie relativă sau absolută generată şi nu de hiperprolactinemie;

- sindromul gonadic: tulburări ale dinamicii sexuale (diminuarea libidoului, erecției, ejaculării, orgasmului, impotență), condiționate de scăderea secreției de testosteron, reducerea spermatogenezei (oligo-, azoospermie, infertilitate), prin inhibiția gonadotropilor.

La copii și adolescenți:

- retardare pubertară cu amenoree primară fără galactoree, indusă de scăderea estrogenilor de către prolactina crescută.

În prolactinoamele mari, indiferent de vârstă și sex, pot fi prezente:

- sindromul tumoral hipofizar cu greață, vomă, cefalee, vertij, tulburări de vedere;
- sindromul de insuficiență hipofizară parțială sau totală cu hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism secundare.

Evoluție

Lentă, progresivă, uneori cu recidive sau remisie spontană prin necroza adenomului hipofizar la unele gravide.

Complicații

neuro-oftalmice:

- hemianopsie bitemporală progresivă până la orbire;
- leziunea nervilor cranieni III, IV, VI;
- hipertensiune intracraniană însoțită de cefalee, vărsături incoerente, edem papilar, rinoree cu licvor, dereglări de temperatură, de apetit, de somn, epilepsie temporală;
- ruperea chistului sau hemoragie acută intra- sau suprașelară.

În cazurile cu compresiuni și distrucții intrahipofizare pronunțate se poate înregistra *insuficiență secundară corticosuprarenală, tiroidiană, gonadală.*

Investigații de laborator și imagistice

Valorile prolactinei serice sunt crescute în majoritatea cazurilor. Creșterea moderată este caracteristică pentru formele idiopatice, funcționale.

Nivelul seric peste 100 ng/ml (normal 5 – 20 la femei și sub 10 ng/ml la bărbat) confirmă prolactinomul, de regulă, fiind direct proporțional cu dimensiunea tumorii.

Testul de stimulare cu TRH, i.v. 200-400 mkg, pune în evidență creșterea moderată sau nulă a prolactinei la 30 și 60 min de la injectare în cazurile cu prolactinom, pe când la prolactina de bază normală are loc o creștere explozivă a acesteia.

Evoluția hiperprolactinemiei nu este direct proporțională cu cea clinică. Astfel, în unele cazuri de galactoree-amenoree (în special după naștere), prolactina poate fi normală sau subnormală, alteori hiperprolactinemia nu se manifestă simptomatologic.

Testul de inhibiție (frenaj) cu L-DOPA (500 mg per os cu dozări ale prolactinei peste 30,60,120,180 min) este negativ în caz de prolactinom voluminos, hipersecretant (în mod normal scade prolactina cu mai mult de 50% din valoarea de bază).

FSH, LH, estrogenii, progestinele uneori și ACTH scad progresiv, în timp ce STH și TSH pot fi crescuți sau scăzuți.

Radiografia craniului cu centrarea șeii turcești, TC, RMN pot confirma prolactinoamele și urmări extinderea lor.

Diagnosticul diferențial se face cu hiperprolactinemiile patologice (vezi cauzele) și fiziologice din perioada pubertară, faza luteală, sarcină, alăptare, somn, stres, act sexual, efort fizic.

Tratamentul

Obiective și metodele de realizare

- ***Normalizarea nivelului prolactinei serice*** poate fi obținută prin:
  - Creșterea producției sau acțiunii dopaminei (DOPA), stimulând astfel PIF, care va inhiba secreția de prolactină;
  - Creșterea producției de DOPA prin L-DOPA (precursor al DOPA), 2-3 g/zi;
  - Accelerarea eliberării de DOPA din terminațiile nervoase specifice – amantadina.
- ***Stimularea receptorilor dopaminergici lactotrofi***, inhibarea sintezei și excreției PRL:
  - *Bromocriptina (bromergon, parlodel, previdel)* extrasă din secara cornută. Efectul antiprolactinic este pozitiv în toate formele de hiperprolactinemie, medicația fiind de elecție.

Tratamentul se începe cu doze mici de 1,25 mg, administrate la cină, care se cresc fiecare 3-7 zile cu câte 1,25 mg, administrate și la prânz, la dejun, până se ajunge la 5-10 mg/zi care se mențin timp de 4-24 luni, apoi se anulează treptat în 1-3 luni. În doze de 10-50 mg/zi are efect citolitic și citonecrotic direct proporțional cu dimensiunile și activitatea tumorii. Uneori apar efecte secundare: cefalee, vertij, greață, vome, hipotensiune

sistolică (prin activarea receptorilor de dopamină din SNC), congestie nazală (blocarea receptorilor alfa adrenergici), constipaţii, somnolenţă, astenie, tulburări psihice, care dispar la încetinirea tempoului de creştere a dozelor şi la administrarea *spironolactonei*, soluţiei de sulfat de magneziu, eufilină. O dată cu normalizarea secreţiei de prolactină se restabileşte funcţia ovariană, fiind posibilă şi sarcina.

Efectul bromocriptinei este sporit de inhibitorii receptorilor estrogenici (*tamonefril*).

- *Piridoxina (B-6)* are efect benefic în hiperprolactinemiile modeste, netumorale;
- Fiind mai puţin active, se utilizează rar: pergolidele (cabergolina) cu acţiune lungă, 20-30mg de 2 ori pe săptămînă; *lizuridele* 0,2-1,6 mg/zi; *lergotrilul* – 6 mg/zi; *peritolul* 6-12 mg/zi, *ciproheptadina* 2 – 30 mg/zi.

- ***Distrucţia celulelor tumorale*** prin radioterapie este recomandată în alternare cu tratamentul conservativ şi cel chirurgical în caz de ineficienţă a tratamentelor medicamentoase sau la recidivarea tumorii. Se abordează hipofiza din 3-5 câmpuri cu 5000-7000 r la cura de tratament (vezi tratamentul tumorilor hipofizare). Radioterapia în prolactinom este mai puţin eficientă decât în alte tumori adenohipofizare ţinând cont de sensibilitatea scăzută a celulelor lactotrofe la iradiere.
- ***Înlăturarea tumorii*** pe cale chirurgicală se aplică în prolactinoamele mai puţin sensibile la bromocriptină. Metoda de elecţie este adenomectomia prin abord transsfenoidal. În cazurile cu macroadenoame, semne de distrucţie şelară cu compresiune pronunţată progresivă, este nevoie de adenomectomie transfrontală, urmată deseori de recidive şi complicaţii pe parcursul primilor 10 ani (vezi tratamentul tumorilor hipofizare).
- ***Îndepărtarea factorului etiologic:*** medicamentelor administrate, patologiilor asociate cu creşterea prolactinei (vezi cauzele hiperprolactinemiei).
- ***Corectarea insuficienţei adenohipofizare induse.*** Se administrează hormoni tiroidieni în caz de hipotiroidie; *corticosteroizi* – în hipocorticism; *estrogeni-progestine* – în hipogonadism; *adiuretin, adiurecrină* în diabet insipid.

Dispensarizare

Se va consulta endocrinologul fiecare 3-6 luni, neurologul, oftalmologul, ginecologul. Fiecare 12 luni se va face craniografia, dozarea hormonală, examenul câmpului vizual, al uterului, ovarelor.

Prognostic. În majoritatea cazurilor, prognosticul este favorabil, capacitatea de muncă şi sănătatea se restabilesc cu dispariţia simptomelor clinice, micşorarea volumului tumoral, restabilirea fertilităţii.

În macroadenoame, în special maligne, prognosticul este nefavorabil, decesul poate surveni din cauza comei, hemoragiilor hipotalamo-hipofizare, compresiunii centrilor hipotalamici.

Profilaxie

- administrarea atentă, de scurtă durată, a medicamentelor care cresc prolactina;
- investigarea şi tratamentul precoce al bolnavilor cu galactoree şi dereglări de ciclu menstrual;
- tratamentul adecvat de corecţie şi substituţie hormonală a patologiilor endocrine şi neendocrine cu predispoziţie de creştere a prolactinei;
- dispensarizarea pentru tratament şi evitarea complicaţiilor.

4.1. Sindromul adipozo-genital

Definiţie. Sindrom hipotalamic caracterizat de obezitate şi hipogonadism.

Sinonime. Distrofia adipozo-genitală, sindromul Babinski-Fröhlich.

Istoric. Primele descrieri datează cu 1889 (Pehcranţ), 1900 (Babinski), 1901(Fröhlich).

Frecvenţa este crescută la băieţii de 6 - 7 ani, în special de 10 - 13 ani, posibil datorită şi diagnosticării mai uşoare decât la fete.

Etiologie: infecţii intrauterine, traumatism cerebral la naştere şi în copilărie, tumori, tromboze, embolii, hemoragii cerebrale, infecţii acute (virotice, scarlatina etc.) şi cronice (tuberculoza, lues). Deseori e imposibil de a stabili cauza bolii.

Patogenia include afectarea nucleelor hipotalamice, paraventriculare şi ventromediale cu creşterea apetitului şi masei corporale. Afectarea părţii mediobazale a hipotalamusului, precum şi obezitatea, scad secreţia gonadotropinei, condiţionând retardarea sexuală. Uneori apare insuficienţa tiroidiană şi corticosuprarenală.

Tabloul clinic. Obezitate uniformă, în special pe față, trunchi, bazin, coapse, ginecomastie falsă. Pielea fină, uneori se văd vasele sanguine. Crește apetitul. Semne sexuale primare și secundare slab pronunțate:

la băieți – testicule mici, uneori criptorhidie, penis infantil ascuns în cuta grăsoasă abdominală, pilozitate dificilă de tip feminin, deseori lipsește pe față, vocea subțire;

la fete – deseori par mai în vârstă, lipsește sexualizarea secundară, pilozitatea axilopubiană scăzută, amenoree primară, organe genitale externe și interne slab dezvoltate;

la adulți – regresiunea caracterelor sexuale secundare, diminuarea funcției genitale, obezitate progresivă.

Modificări condiționate de factorul etiologic – tumoare, hemoragie, traumatism cerebral, cefalee, vertij, greață, diabet insipid, modificări neurovegetative.

Modificări din partea organelor interne apar peste câțiva ani: dispnee, hipertensiune arterială, dischinezie biliară, constipații etc.

Diagnosticul pozitiv include: anamneza cu concretizarea factorului etiologic, manifestările clinice enumerate, examenul radiologic, tomografic, RMN a creierului cu depistarea posibilei hipertensiuni intracraniene, tumori hipotalamo-hipofizare ș. a.; examenul de laborator cu frecvente hipoglicemii matinale și creșteri nesemnificative ale acesteia în testul de toleranță cu glucoză, metabolism bazal scăzut, hormoni sexuali și metaboliți scăzuți ș. a.

Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame hipotalamice cu obezitate:

- ***sindromul Lawrence-Moon-Bardel-Biedl*** cauzat de aberațiile cromozomiale și caracterizat de obezitate, hipogonadism, dereglări de creștere și vicii congenitale: debilitate, retinită pigmentară apoi orbire, sindactilie, polidactilie;
- ***obezitate constituțional-alimentară*** cu repartizare uniformă a țesutului lipidic, hipogonadismul lipsește sau este slab pronunțat, efect terapeutic mai bun și prognostic mai favorabil;
- ***sindromul Barraker-Simmonds*** apare mai des la femeile tinere (dar în general rar), caracterizat de obezitatea bazinului și a membrelor inferioare cu normo- sau hipotrofia părții superioare a corpului. Pot fi prezente simptome neurovegetative, hipertonice, vestibulare,

diabet insipid, zaharat, hipoglicemii spontane, amenoree, sindrom hiperhidropexic;

- ***sindromul Dercum*** – mai des întâlnit la femei în perioada climacterică cu obezitate, caracterizat de lipomatoză generalizată – noduli lipidici subcutanaţi, dureroşi cu prurită, hiperemie. Uneori – dereglări neurotice, astenie, hipogonadism. Rareori, masa corporală normală;
- ***sindromul Morganii*** – Stiuart – Moreli – mai des la femeile de peste 40 ani, pilozitate de tip masculin, hipertensiune arterială, dismenoree, îngroşarea lamelei interne osoase frontale, uneori: hiperhidroză craniană, cefalee, dispnee, diabet zaharat, adenoame tiroidiene, paratiroidiene, suprarenale;
- ***sidromul Prader-Willi*** cu obezitate, hipogonadism, hiperfagie, diabet zaharat, retardare intelectuală congenitală;
- ***bazofilism pubertar*** sau ***juvenil*** condiţionat de hiperstimulare cu hiperplazia celulelor bazofile LH, FSH, ACTH şi STH, după amigdalectomie, reumatism. Apare la 9-15 ani şi 16- 20 ani, mai des la fete cu obezitate de tip feminin, deseori dermatoze, piele marmorie, strii roze, creştere şi maturizare sexuală accelerată, hipertensiune arterială cu angiopatii, cefalee, scăderea memoriei.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Înlăturarea factorului etiologic:

- *în caz de tumoare* – ablaţie chirurgicală, radioterapie.
- *în meningite, encefalite* ş.a. – antiinflamatoare.

Terapia obezităţii:

- *dieta 8* (după Pevzner), cu scăderea aportului caloric alimentar, mese frecvente din alimente permise;
- *combaterea senzaţiei de foame* cu alimente sau derivaţi bogaţi în celuloză, anorexigene (*fepranon, dezopimon* cu acţiuni adverse: depresie sau iritabilitate, aritmii, hipertensiune arterială, insomnii, dependenţă);
- *diminuarea absorbţiei intestinale* cu *normoponderol, magneziu sulfat, sorbit, xilit*;
- *atenuarea excitabilităţii pancreatice* prin excluderea dulciurilor, reducerea consumului de hidrocarbonaţi, mese cu orar fix;
- *deshidratare uşoară* cu diuretice, *spironolactonă* şi analogii ei, mai rar *furosemida, hipotiazid* cu preparate de potasiu.

Înlăturarea hipogonadismului. *Gonadotropină corionică (profazi)*, câte 500-1500 UA, i/m, la 2-3 zile, în total 10 - 15 injecţii, la necesitate repetate peste 3 – 6 luni.

Mai târziu, în perioada pubertară, postpubertară - *testosteron propionat* 1-5%, 1ml, i/m, peste 2 - 3 zile, sau *metiltestosteron* 5 - 10 mg, 2 - 3 ori/zi, sublingual.

La fete şi femei, după vârsta de 10-12 ani se administrează 15-20 zile estrogeni (*microfolin, foliculin, sinestrol*) şi 8-10 zile progestine (*pregnin, progesteron*).

Medicaţia hormonală de substituţie include: la insuficienţă tiroidiană – *L-tiroxină, triiodtironină, tireocomb, tireotom*; la insuficienţă corticosuprarenală – *prednisolon, dexametazon, DOXA*; la insuficienţa de vasopresină (diabet insipid) - *adiuretin, adiurecrin, pituitrin* ş.a.

4.2. Sindromul secreţiei inadecvate de ADH

Definiţie – sindrom determinat de secreţia exagerată de vasopresină, care se manifestă prin retenţia lichidului în organism şi lipsa setei.

Sinonime – sindrom *Parhon*, sindrom hiperhidropexic, hipervasopresinism, antidiabet insipid.

Istoric. În anul 1933 Parhon a informat despre antidiabetul insipid idiopatic cu oligurie, lipsa setei şi cu edeme. În 1957 W.B.Schwartz şi F.Bartter au descris sindromul legat de hipersecreţia primară, inadecvată, nefiziologică de ADH.

Etiologie

Sindromul secreţiei inadecvate de ADH are o origine destul de variată care poate fi:

- *hipotalamică*: leziuni cerebrale traumatice, inflamatorii, tumorale, viscerale, metabolice;
- *tumorală*: cancer bronhopulmonar, intestinal, pancreatic, hemangioame, neuroblastom,cancer de prostată, timom, limfom, compresiuni pe vena cavă inferioară;
- *viscerală* (somatică): pulmonară (tuberculoză, embolii, abcese pulmonare, pneumonii, bronşite obstructive), cardiovasculară, renală cu potenţarea ADH-lui.
- *idiopatică*, cu afectarea primară a hipofizei;

- *iatrogenă*: după rezecţia hipofizară (peste 1-2 săptămâni), după tratamentul diabetului insipid, la administrarea de vincristin, dihlofos, nicotin, clopropamidă, pulbere de retrohipofiză;

Factori declanşatori: gripă, neuroinfecţie, sarcină, naştere, avort, expunerea la soare, stres.

Patogenie

Consecinţele excesului de vasopresină sunt: hiperhidratarea, hiperosmolaritatea serică, hiponatriemia prin diluţie care scade setea, migraţia sodiului şi a apei în celule (de aceea, în majoritatea cazurilor, lipsesc edemele), hipernatriuria şi hiperosmolaritatea urinară, determinată posibil de scăderea sintezei de aldosteron şi de factorul natridiuretic atrial la hipervolemie, generând scăderea reabsorbţiei tubulare de potasiu, scăderea secreţiei de mineralocorticoizi şi a filtraţiei glomerulare cu blocarea setei, intoxicaţie cu apă.

Tabloul clinic

Pot fi inregistrate oliguria (sub 300ml/24h) permanentă, sau periodică (în sindromul Parhon), creşterea masei corporale. Rareori - edeme neînsemnate, iar la adenom hipofizar cu ACTH crescut – hiperpigmentare şi hipercorticism.

Hipervolemia generează intoxicare cu apă, edem cerebral cu iepuizarea rezervelor cerebrale de electroliţi şi aminoacizi,instalarea celor mai importante simptome:

- astenie fizică persistentă în repaus, pronunţată la efort;
- anorexie profundă pentru alimente şi lichide, greţuri, vome, constipaţii;
- apatie sau iritabilitate, dezorientare, dereglarea somnului, scăderea reflexelor tendinoase, cefalee, hipotermie, reflexe patologice - la Na seric 110-120mEq/l; stupoare, areflexie, paralizie pseudobulbară – la Na seric 100 -110mEq/l; comă prin intoxicare cu apă şi deces în cca 50% cazuri – la Na seric sub 100mEq/l.

Investigaţii de laborator

Valori crescute de ADH în ser, hipoaldosteronemie, hiponatriemie, hipocloremie, normo- sau hipokaliemie, hipoosmolariate serică, scăderea hematocritului, a proteinelor şi a osmolarităţii plasmatice, a creatininei şi a ureei serice. Creşte excreţia sodiului şi osmolaritatea urinei.

Clearence-ul apei libere este constant negativ.

Proba cu restricţie hidrică (700 ml/zi) ameliorează datele clinice şi de laborator.

Proba încărcării cu lichide (15 – 20 ml/kilocorp) a restricției saline și administrarea diureticelor accentuiază hiponatriemia și intoxicarea cu apă.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii: hepatice, renale, cardiace, insuficiența corticosuprarenală, hipercorticism, hipotiroidie, hiperaldosteronism secundar indus de administrarea incorectă a diureticelor, pseudohiponatriemie, întâlnită în hiperproteinemie și la administrarea manitolului, hiponatriemie asociată cu hipocaliemie, intoxicarea cu apă ca urmare a polidipsiei psihogene.

Este dificilă diferențierea cu sindromul edemelor idiopatice, întâlnit mai des la femeile în vârstă de 20 - 50 ani, generat de modificări neuroendocrine și hemodinamice cu dezechilibrare hidrosalină, caracterizat de edeme generalizate sau locale pe față, gambe, uneori premenstruale, ortostatice sau emoționale de stress, cu semne icterice, vegeto-vasculare, cicluri menstruale ovulatorii, sete.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea factorului etiologic: a tumorii (chirurgical sau radioterapie), a urmărilor traumatismului și infecțiilor cerebrale, administrarea unor medicamente care cresc secreția de ADH.

Înlăturarea semnelor de exces de ADH:

- restricție hidrică până la 700 ml/24h;
- forțarea diurezei cu *furosemid*;
- corticoterapie, pentru a crește filtrația glomerulară și a coreja hiponatriemia;
- carbonat de litiu, 500-1000 mg/zi, pentru blocarea receptorilor vasopresinei;
- *demeclociclina* (*declomicin*), 0.6-1.2 gr/zi, pentru provocarea diabetului insipid nefrogen, reversibil;
- derivat de fenition, pentru a inhiba eliberarea de vasopresină;
- administrarea de soluții saline hipertonice și a preparatelor de potasiu, pentru restabiliirea echilibrului hidrosalin;
- *bromocriptina*, uneori eficientă în edemele idiopatice.

Prognosticul

Depinde de factorul etiologic și este nefavorabil, în special în distrucțiile hipotalamo-hipofizare și intoxicațiile grave cu apă.

Profilaxia

Este dificilă din cauza polietiologiei sindromului şi include: înlăturarea precoce a factorului etiologic şi limitarea lichidelor.

4.3. Sindromul de hipofiză izolată

Definiţie. Este o patologie determinată de lezarea tijei hipofizare cu scăderea sau lipsa efectului liberinelor, statinelor hipofizare şi a vasopresinei.

Etiologie

Iatrogen, datorat secţiunii vaselor porto-hipofizare şi a tractului supraoptic. Uneori apare exoftalmie progresantă malignă, tumori metastazante endocrino-dependente, tumori supraşelare.

Patogenie

Factorul etiologic blochează stimulinele şi/sau inhibinele hipotalamice la nivelul adenohipofizei cu lipsa sau scăderea vasopresinei în neurohipofiză.

Tabloul clinic

- prezenţa factorului etiologic, care poate genera sindromul;
- semne clinice de insuficienţă adenohipofizară totală sau subtotală;
- galactoree, deseori dismenoree;
- diabet insipid cu diferit grad de manifestare;
- scăderea vederii, auzului.

Diagnosticul de laborator şi instrumental

- ACTH, LH, FSH, TSH, STH, scăzuţi;
- PRL serică crescută;
- densitatea urinară sub 1010 g/l;
- probe la realizing hormoni cu răspuns bun;
- radiografia, CT, RMN craniană – modificări intra-, supraselare;
- examen oftalmologic – îngustarea câmpului vizual.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele patologii:

- insuficienţa hipofizară primară de tip sindrom Simonds (caşexie hipofizară);
- sindromul Sheehan (necroza hipofizară postpartum) caracterizat de ACTH, STH, FSH, LH serici scăzuţi, PRL scăzută şi răspuns la RH deficitar;
- Macroprolactinomul, cu PRL serică, de regulă, peste 200ng/ml.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Înlăturarea cauzei - a tumorii chirurgical sau prin radioterapie.

Substituţia deficitului hormonal:

- prin administrarea de *prednisolon, DOCA, tiroxină, triiodtironină,* hormoni sexuali (*testosteron, estrogeni, progestine*), *adiuretin, adiurecrin* ş.a.

Blocarea hiperprolactinemiei:

- cu *bromocriptină, bromergon, parlodel*, care duce la dispariţia galactoreei, dar nu asigură un ciclu menstrual normal, deoarece la hipofiză nu ajunge Gn-RH.

Prognosticul

La înlăturarea factorului etiologic, poate fi restabilită legătura hipotalamus – hipofiză cu o oarecare ameliorare a activităţii hipofizare, de aceea prognosticul pentru viaţă deseori este favorabil; pentru restabilirea sănătăţii şi a capacităţii de muncă – nefavorabil, cu invalidizarea bolnavului.

4.4. Craniofaringiomul

Definiţie. Este o tumoare disgenetică, disembrioplastică, formată din resturile celulelor scuamoase embrionare după migrarea craniană a pungii Rathke, formând hipofiza.

Frecvenţa: 5 – 10% dintre tumorile intracraniene la copii, dar e depistată în 40% de cazuri la vârsta de 15 – 40 ani. La adulţi apare mai rar.

Sediul: supraşelar - în 70 - 80%, supraintraşelar – 10 - 15%, intraşelar – în 10 - 15% de cazuri.

Structură

De regulă, este bine incapsulată, cu structură chistică sau solidă, multiloculară şi frecvent calcificată. Mai des e benignă, dar poartă caractere evolutive maligne, comprimând hipotalamusul, ventriculul III, hiasma optică, hipofiza.

Tabloul clinic

- semne de hipertensiune intracraniană generate de hidrocefalee (cefalee, greaţă, vome, verţij, edem papilar);
- modificări de câmp vizual cu sindrom de chiasmă optică (la 65%);
- întârzierea vârstei osoase sau hipotrofie staturală, nanism armonic;

- hipogonadism sau pubertate tardivă (la 60%);
- diabet insipid (la 30%);
- insuficienţă tirotropă şi/sau corticotropă (la 30%);
- exces sau deficit ponderal hipotalamic (la 20%);
- insuficienţă tiroidiană sau corticosuprarenală secundare (la 20%);
- la adult: hipogonadism secundar cu amenoree-galactoree, infertilitate – la femei şi tulburări de dinamică sexuală – la bărbaţi.

Investigaţii imagistice şi de laborator

- radiografia, CT, RMN cu adenom-chist, calcificări supra-, sau intraşelare;
- examen oftalmologic cu explorarea fundului de ochi (edem papilar, decolare);
- câmpimetrie, cu evidenţierea hemianopsiilor;
- nivelul seric al hormonilor tropi şi periferici deseori scăzut, etc.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Înlaturarea cauzei include excizia chirurgicală a tumorii pe cale transfrontală (de elecţie) şi asocierea radioterapiei convenţionale supravoltată postoperatorie, relativ rezistentă. Sunt frecvente complicaţiile postoperatorii – diabet insipid, disfuncţie hipotalamo-hipofizară, lezuni de chiasmă optică, recidiva tumorii.

Corectarea insuficienţei hipofizare cu tratament de substituţie: *hormoni tiroidieni, corticosteroizi, gonadotropi, sexuali, adiuretină, adiurecrină.*

Stimularea creşterii şi maturizării sexuale cu somatotropină, coriogonină.

Evoluţia deseori lentă, persistentă, cu compresiuni mari supraşelare şi sindrom tumoral evident, uneori cu recidive postterapeutice. Se impun investigaţi imagistice şi hormonale fiecare 6 - 12 luni.

Prognostic favorabil pentru viaţă în cazul tumorilor cu diametru până la 3 cm. În tumori mai mari, cu evoluţie persistentă, recidive, insuficienţă hipofizară globală, prognosticul este rezervat.

4.5. Sindromul de şa turcească goală

Definiţie. Este o formă nozologică cu spaţiu subarahnoidal, intraşelar lărgit, într-o şa turcească, de regulă, mărită.

Istoric. În 1951 C. Busch, pentru prima dată a diferenţiat şeaua turcească parţial goală, întâlnită la autopsii, de insuficienţa diafragmului şelar.

Frecvenţa este de 20-30% cazuri de şa turcească mărită, în special la femei.

Etiopatogenia

Include insuficienţa diafragmului şelar, îngroşarea durei mater din acoperişul şeii turceşti, formând un arahnoidocel, care ocupă o parte din hipofiză, restul fiind ocupat de licvorul subarahnoidian, care apasă, deformează hipofiza şi şaua turcească.

Clasificare

- primar: generat, de regulă, de incompetenţa congenitală a diafragmului şelar;
- secundar: după intervenţie chirurgicală, radioterapie hipofizară, la infarct de hipofiză (postpartum, hipertonii intracraniene, hidrocefalee, tumori supraşelare cu hemoragii, compresiune de chiasmă şi aspiraţia, tumorii intraşelare (PRL sau GH) în creştere sau în involuţie, uneori cu lezarea capsulei intrahipofizare).

Tabloul clinic

- în debut, semnele clinice lipsesc;
- obezitate, în 70% de cazuri;
- cefalee, în 70% de cazuri cu diferit grad de intensitate;
- tulburări de vedere (hemianopsie bitemporală, edem papilar);
- rinoree, întâlnită rar, datorată ruperii în partea inferioară a şeii turceşti cu pulsări de licvor (se recomandă tamponada şeii turceşti cu muşchi);
- semne de insuficienţă sau hipersecreţie de hormoni hipofizari: STH, ACTH, PRL.

Diagnosticul pozitiv

- anamneză şi semnele clinice;
- radiografia, TC, RMN a creierului - contur şelar dublu cu delimitare intrahipofizară, şaua mărită, uneori deformată, demineralizată, simetrică în proiecţia frontală, şa închisă, mărirea dimensiunii verticale;
- modificări în secreţia de hormoni hipofizari bazali, deseori creşte prolactina.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele patologii:

- tumorile hipofizare evolutive;
- adenoame hipofizare recidivante;
- craniofaringiomul.

Prezenţa şeii turceşti vide nu exclude prezenţa tumorii hipofizare.

Tratamentul

Se recomandă înlăturarea arahnoidocelului. Este indicat, în special, atunci când apar tulburări de vedere, rinoree şi alte manifestări clinice pronunţate.

Profilaxia include preîntâmpinarea traumelor, infecţiilor, inclusiv intrauterine, a trombozelor, tumorilor creierului şi a hipofizei.

Prognosticul

Depinde de gradul compresiunii hipofizare, asocierea distrucţiei şelare şi gradul de insuficienţă adenohipofizară şi a glandelor endocrine periferice.

4.6. Sindromul Nelson

Definiţie. Acest sindrom include adenomul hipofizar secretant de ACTH, care apare după adrenalectomia bilaterală fără iradierea hipofizei şi e caracterizat de insuficienţa corticosuprarenală şi hiperpigmentarea tegumentelor.

Istoric. A fost descris pentru prima dată de către Nelson în 1958.

Frecvenţa: 20-30% din cazuri, după 2-5 ani de la suprarenalectomia bilaterală.

Etiopatogenie. După adrenalectomia bilaterală, creşte progresiv ACTH-ul seric, condiţionat de hiperplazia hipofizei, urmată de micro- şi macrotropinom (în 90% din cazuri cromofob, benign, dependent de hipotalamus). Are loc hiperpigmentarea pielii şi a mucoasei - rezultat al prezenţei în molecula de ACTH a radicalilor de aminoacizi aşezaţi în aceiaşi ordine ca şi în molecula de α-MSH. Surplusul de ACTH, în lipsa hipercorticismului, determină activarea lipolizei, hipoglicemia. Uneori scade memoria, deviază comportamentul şi reflexele.

Din cauza stimulării cu ACTH a celulelor gonadale steroidosecretante, pot apare tumori testiculare, paratesticulare, paraovariene cu virilism.

Tabloul clinic

- hiperpigmentarea tegumentelor şi a mucoaselor cu evoluţie treptat persistentă, la început a cicatricelor, plicilor de flexiune a zonelor normal pigmentate şi a mucoaselor, până la hiperpigmentaţie generalizată şi foarte intensă.
- crize de insuficienţă corticosuprarenală, cu creştere a tensiunii arteriale, uneori cu tablou clinic de abdomen acut, înlăturate uşor la administrarea hidrocortizonului, dezoxicorticosteronului sau a analogilor;

- simptome clinice ale sindromului tumoral hipofizar de diferită intensiate.

Diagnosticul pozitiv

- confirmarea adenomectomiei bilaterale din ultimii 2 – 5 ani;
- apariţia şi agravrea semnelor clinice menţionate;
- confirmarea adenomului hipofizar cu/sau fară simptome neurooftalmologice;
- creşterea evidentă de ACTH-lui seric, în special dimineaţa şi noaptea, peste 200pg/ml, pe fondalul cortizolului, uneori şi a altor hormoni tropi scăzuţi.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Compensarea insuficienţei corticosuprarenalei şi inhibiţia secreţiei de corticotrop realising factor prin feed-back-ul negativ, cu tratament permanent glucocorticoid (hidrocortizon, dexametazon, prednizolon).

Unii autori recomandă în regim de urgenţă radioterapia fosei hipofizare.

Blocarea stimulării celulelor corticotrope de către corticoliberină prin administrare simultană de ciproheptadină (*periactin sau peritol*);

- **scădrea secreţii de ACTH** prin administrarea *bromocriptinei*;
- **distrugerea celulelor tumorale** prin radioterapia fosei hipofizare;
- **înlăturarea sindromului tumoral** prin adenomectomie, recomandată la distrucţii mari, invazive, intra- şi supraşelare cu tulburări neuro-oftalmologice pronunţate.

Profilaxia include tratamentul eficient al bolii şi sindromului Cushing, dispensarizarea după adrenalectomie cu administrarea precoce a corticosteroizilor.

Prelegerea 5

BOALA IȚENKO-CUSHING

Boala Ițenko-Cushing este o patologie hipotalamo-hipofizară cu hipersecreție de ACTH și hiperstimulare morfofuncțională a corticosuprarenalelor.

Scurt istoric. În 1924 neurologul rus *N. M. Ițenko* a descris pentru prima dată tabloul clinic al bolii determinate de lezarea centrilor hipotalamici. În 1932, chirurgul american *Harvey Cushing*, primul a descris sindromul numit "bazofilism hipofizar", condiționat de adenom hipofizar.

Frecvența bolii este de 70% la adulți și 20 - 30% la copiii cu hipercorticism de etiologie endogenă. În cca 80% de cazuri sunt prezente microadenoame intrașelare, bazofil-cromofobe sau bazofile.

Etiopatogenia

Comoțiile cerebrale, neuroinfecțiile, traumatismul psihic, intoxicațiile, sarcina, nașterea afectează hipotalamusul (în special nucleele paraventruculare și supraoptice), scad activitatea dopaminergică de inhibiție, urmată de hipertonia și autonomia centrilor secretanți de CRF, STH, prolactină, FSH, LH, TSH. Se formează adenom hipofizar autonom al celulelor corticotrope, rezultat al afectării primare a hipotalamusului.

Restabilirea ritmului secretor de ACTH și cortizol după adenomectomia hipofizară la majoritatea bolnavilor confirmă ipoteza afectări primară a hipofizei. Consecința secreției excesive de ACTH este modificarea morfofuncțională a corticosuprarenalelor: hiperplazia difuz adenomatoasă, în special a zonei fasiciculate cu secreție exagerată de glucocorticoizi, care generează hipercorticism.

Dereglările hipotalamo-hipofizo-suprarenale se asociază deseori cu scăderea STH, FSH, LH, TSH și creșterea prolactinei serice.

Afectarea mecanismelor centrale de reglare a tonusului vascular, hipersecreția cortico- și mineralocorticosuprarenală, modificările în sistemul renin-angiotensină duc la instalarea hipertensiunii arteriale.

Modificările de metabolism

Metabolismul proteic. Predomină catabolismul proteic manifestat prin:
- hipo-, atrofie musculară cu miopatie proximală;

- descompunerea proteinelor osoase cu osteoporoză, hipercalciurie, litiază renală;
- catabolismul peretelui vascular cu fragilitate vasculară, hemoragii;
- descompunerea proteinelor din piele cu verjeturi roşii-violacee.

Metabolismul glucidic. Creşte glicemia prin următoarele mecanisme:
- creşterea absorbţiei de glucoză la nivel intestinal;
- blocarea trecerii glucozei în celulă prin inhibarea hexochinazei;
- stimularea neoglucogenezei hepatice şi activarea glucozo-6 fosfatazei;
- scăderea utilizării tisulare de glucoză în ciclul Krebs;
- epuizarea treptată a pancreasului endocrin cu instalarea diabetului zaharat.

Metabolismul lipidic:
- descompunerea lipidelor de la extremităţi şi redisribuţia lor centripetă, posibil ca urmare a afectării nervilor periferici;
- hipercolesterolemie, generată de ateroscleroză.

Metabolismul hidrosalin. Prin efectul mineralocorticoid are loc:
- retenţie de sodiu şi apă cu hipertensiune arterială;
- degeneraţie vasculară de tip sclerotic;
- hipokaliemie cu astenie;
- alcaloză metabolică cu edeme.

Modificări de imunitate: limfocitopenie, eozinopenie, neutrofilie, scăderea rezistenţei la infecţii, a răspunsului febril şi capacităţii de regenerare a plăgilor.

Modificări hematopoietice: creşte eritropoieza, factorii coagulării V şi VIII, protrombina, determinînd tromboze şi tromboembolii.

Clasificarea

După gradul de manifestare: uşoară, de gravitate medie, gravă.

După evoluţie: progresantă (rapidă, în cîteva luni, întâlnită mai frecvent în formele tumorale) şi torpidă (cu evoluţie lentă, în formele hiperplazice).

Tabloul clinic

A. Semne clinice de leziune hipotalamo-hipofizară: cefalee, greaţă, vertij, vome, tulburări de vedere, gust, miros, auz, memorie, psihice, comportamentale.

B. Modificări determinate de hipercorticism (metabolice, la distanţă):
- *Adipozitate centripetă*: facies rotungit "de lună plină"; gât gros, cilindric, pare scurtat; torace globulos, cu reliefuri osoase şterse;

adipozitate locală în proiecţia vertebrei VII cervicale ("gibozitate climacterică", "ceafă de bizon", "cocoaşă de dromader"); abdomen voluminos, "de batracian", cu strat adipos ferm, nu face pliuri; membrele subţiri cu gropi în şold şi în centura scapulară.

- *Tegumentele* subţiri, uscate, cu striuri roşii-purpurii (catabolism proteic) situate preponderent pe flancurile abdomenului, sâni, părţile mediale ale braţelor, coapselor, adâncite la pipăit, mai intens colorate, mai late şi mai difuz răspândite o dată cu agravarea bolii, şi invers, mai pale şi mai mici – la tratament eficient. Deseori pielea are nuanţă marmorie, cu acnee, pete echimotice, furuncule, seboree, tulburări trofice, uneori hiperpigmentare, acrocianoză, hiperemia obrajilor în formă de fluture.
- *Pilozitatea* rareori se intensifică la bărbaţi, iar la femei poartă caractere bărbăteşti, cu fire de păr de culoare închisă, groase, ondulate, deseori alopeţie.
- *Unghiile* subţiri cu modificări trofice, deseori cu infecţii sau micoze.
- *Tulburări osteoarticulare* – rezultat al osteoporozei generalizate: dureri osoase, modificări de curbură şi lungime a coloanei vertebrale, scădere în înălţime, tasări şi fracturi ale vertebrelor, osteoporoză, alte fracturi osoase cu refacere lentă şi cu pseudoarticulaţii.
- *Modificări musculare:* hipo-, atrofie musculară, preponderent a membrelor, toracelui, care împreună cu redistribuţia adipoasă realizează aspectul "cartof pe scobitori". Forţa musculară diminuată, astenie fizică.
- *Tulburări pulmonare* – consecinţe ale reactivităţii scăzute: bronşite, pneumonii, tuberculoză cu caverne, hemoptizii.
- *Tulburări vasculare:* echimoze, peteşii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, tromboflebite, hematurii, melene, uneori fatale.
- *Modificări cardiace:* deseori suflu cardiac la apex şi aortă, tahiaritmii, hipertensiune arterială sistolică şi diastolică, crize de angor pectoral, accidente vasculare, insuficienţă cardiacă.
- *Tulburări digestive:* uneori hepatite, gastrite erozive, ulcere gastroduodenale cu hemoragii, melenă.
- *Modificări renale:* litiază renală, eliminare de calculi, colici renale, uneori hematurie, infecţii renale, sepsis, nefroscleroză.

- *Tulburări neuro-psihice:* neurite, radiculite, modificări de sensibilitate, scade puterea de concentrare, atenția, memoria, intelectul, labilitate emoțională, anxietate, depresie, euforie, suicid, stări maniacale și epileptice.
- *Modificări endocrine:*

tiroida – hipotiroidie, deseori ușoară, cu tegumente uscate, aspre, descuamate.

paratiroidele – parestezii, excitabilitate, ca urmare a pierderii de calciu.

pancreasul – uneori diabet zaharat steroid, în primii ani cu rezervă pancreatică, apoi cu epuizarea pancreasului endocrin.

gonadele: la femee – oligospaniomenoree până la amenoree, sterilitate secundară, diminuarea libidoului, hipertrofia clitorisului, hipotrofia uterului, ovarelor, sânilor, hipervascularizare și fragilitate vasculară vulvo-vaginală.

la bărbat – scade libidoul, potența, erecția, ejacularea, hipotrofia testiculelor, scade spermatogeneza, ginecomastia, rărirea părului facial.

Diagnostic de laborator

Se pune în evidență:

- eritrocitoză, leucocitoză neutrofilă pe contul limfocito- și eozinopeniei;
- crește fibrinogenul, colesterolul, Na, Cl și scade P, K seric (osteoporoza).

Hormonii serici:

- crește concentrația serică de ACTH, cortizol, testosteron și a metaboliților – 17 – OHCS și 17 – KS, uneori și PRL. Poate fi scăzut nivelul de FSH, LH, TSH, STH;

EKG - semne de hipokaliemie – PQ scurtat, QT alungit, QRS de amplitudine crescută, segmentul ST subdenivelat, T aplatizat sau negativ, unda U - vizibilă.

Investigații imagistice

Radiografia craniului cu centrarea șeii turcești, TC, RMN deseori pun în evidență lărgirea intrării șelare, balonarea, deformarea, osteoporoza șeii.

Ecoscopia, pneumosuprarenografia, TC, RMN pot decela hiperplazia bilaterală a suprarenalelor, uneori adenomatoasă.

Radiografia oaselor certifică osteoporoză, fracturi consolidate dificil cu pseudoarticulații.

Testul cu dexametazon. Se administrează câte 2 mg fiecare 6 ore pe parcursul a 2 zile. În boala Iţenko-Cushing scade excreţia de 17 – OHCS şi 17 – KS cu peste 50%, iar în sindromul Cushing aceasta rămâne neschimbată.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- sindromul Cushing;
- secreţia ectopică de ACTH în tumorile bronhopulmonare, mai rar timice, gastrice, pancreatice, medulare, tiroidiene, feocromocitom;
- bazofilism juvenil;
- diabetul hipertensivilor;
- hipercortricismul indus de supradozare de corticosteroizi şi adrenocorticotropină;
- hipercorticismul funcţional (obezitate, sportivi, sarcină, etilism);
- psihoză, depresie, anorexia nervoasă.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Blocarea hipertoniei hipotalamo-hipofizare prin terapie neuromodulatorie:

- *ciproheptadină* (*peritol, periactin*), tablete a câte 4 mg, blochează secreţia de CRF şi receptorii serotoninici, inhibînd secreţia de ACTH. Se începe tratamentul cu 12 mg/zi, crescând doza treptat timp de 2 săptămâni până la 24 mg/zi, menţinându-se uneori şi până la 5 ani;
- *bromocriptină.* Este eficientă în cazurile însoţite şi de hiperprolactinemie (vezi tratamentul sindromului hiperprolactinic);
- *rezerpină,* 1 mg/zi. Asigură supresia hipotalamo-hipofizară şi scade tensiunea arterială.

Anularea sindromului tumoral şi endocrinofuncţional hipofizar prin:

- *adenomectomie,* preponderent transsfenoidală, deoarece predomină microadenoamele intrahipofizare. Ablaţia este dificilă (adenomul nu este incapsulat), cu posibilă insuficienţă hipofizară, diabet insipid, recidive;
- *radioterapia* este o metodă de distrucţie des recomandată, date fiind dimensiunile mici ale adenoamelor ACTH secretante. Se aplică metodica şi dozele menţionate la tratamentul adenoamelor hipofizare, alternând iradierea cu terapia medicamentoasă. Unii autori preferă protonoterapia într-o şedinţă unică, cu repetarea ei în 90% cazuri la 12 luni.

Abolirea hiperfuncției corticosuprarenale este recomandată bolnavilor cu forme grave, persistente ale catabolismului proteic, osteoporozei și hipertensiunei arteriale:

- *suprarenalectomia* subtotală, combinată. Se înlătură suprarenala mai mare și mai deformată, apoi, la necesitate, peste o lună și mai mult, se înlătură o parte din a doua suprarenală. Astfel, se evită insuficiența corticosuprarenală brutală.

Prevenirea instalării sindromului Nelson se realizează prin utilizarea radioterapiei hipofizare peste o lună de la adrenalectomie.

Distrugerea chimică a corticosuprarenalelor poate fi recomandată până la și după adrenalectomie și se obține prin administrare de:

- *lysodren* (*mitotan, hloditan, orimiten*), tablete a 500 mg, cu doza de atac de 8 – 10 g/zi, urmată de doza de întreținere de 3 – 5 g/zi pentru câțiva ani.

Blocarea biosintezei hormonilor CSR prin anularea efectelor unor enzime:

- *cytadren*, câte 250 mg – 2 g/zi;
- *metyrapon* (*metopiron*), câte 250 mg – 1,5 g/zi;
- *ketoconazol* (*nizoral*), 400 mg/zi.

Blocarea receptorilor steroizi:

- *mefipriston (RU–486)*, antagonistul receptorilor de progesteron, glucocorticoizi.

Înlăturarea tulburărilor de metabolism se poate obține prin administrare de:

- *timalin, T- activin*, la scăderea imunității;
- *retabolil*, 0,5 g, i.m., repetate peste 14 zile, stimulează anabolismul proteic;
- *spironolactonă* (verospiron), 50 – 100 mg, scade hipertensiunea intracraniană și alcaloza hipokaliemică;
- *biguanide* (sulfonilureice, insulină – mai rar), în diabetul zaharat steroid;
- *hipotensive, glicozizi cardiaci, antibiotice*, ș.a. – la necesitate.

Prelegerea 6

TIROIDA. AFECȚIUNILE TIROIDIENE (I)

Scurt istoric

Noțiunea de gușă este cunoscută din antichitate. Prima intervenție chirurgicală asupra gușii a fost efectuată în China cu 2800 ani î.e.n. Prezența gușii este semnalată în cărțile sacre ale Indiei cu 2000 de ani î.e.n. Referiri la gușă fac și poetul latin *Calus Valerius Catullus* (anii 87-57 î.e.n), poetul roman *Juvenal* (anii 60-140 e.n.). Unele aspecte ale afecțiunilor tiroidiene au fost imortalizate pe pânzele marilor pictori (Michelangelo Buomarroti, Leonardo da Vinci, Rubens, Dûrer etc.). Afecțiunile tiroidiene au fost reflectate și în operele clasicilor universali *Goethe*, *Shakespeare*, *Marco Polo* etc. și ai literaturii române: *Calistrat Hogaș* ("în Munții Neamțului"), *Barbu Delavrancea* (nuvela "Zobie gușatul"), *Ion Creangă* (Amintiri din copilărie) etc.

- 1543 – *Vesalius* descrie glanda tiroidă;
- 1835 – 40 – *Graves, Basedow* descriu tabloul clinic al hipertiroidiei;
- 1883 – *Kocher* – pioner în chirurgia tiroidei;
- 1915 – *Kendall* descoperă tiroxina;
- 1940 –50 *Hertz, Hamilton, Lawrance* utilizează iodul radioactiv în diagnosticul și tratamentul hipertiroidiei;
- 1953 – *Gross, Pitt-Rivers* descoperă triiodtironina;
- 1959 – *Yalow, Berson* pun la punct tehnicile de determinare radioimunologică a hormonilor.

Anatomia și fiziologia tiroidei

Dezvoltarea embrională a tiroidei începe în săptămâna a 3-a de sarcină și se încheie în săptămîna a 12-a.

Tiroida este situată pe partea anterioară a traheei, între cartilajul tiroidian și inelele traheiene 5-6. Volumul tiroidian variază în funcție de vârstă și sex, și constituie la adult 18-25 g. Are formă de fluture și constă din doi lobi uniți printr-un istm tiroidian. La 1/3 din subiecți există al treilea lob – piramidal (restul ductului tireoglosus).

Tiroida este învelită de o capsulă conjunctivală, de la care merg în interiorul parenchimului septuri care o împart în fracțiuni mai mici

– *lobuli*. Uneori pot fi identificaţi lobuli tiroidieni aberanţi în regiunea gâtului, cavităţii bucale etc. Vascularizarea tiroidei este asigurată de arterele tiroidiene superioare şi inferioare, iar inervaţia de sistemul nervos simpatic şi parasimpatic. Glanda tiroidă este unul din organele cu cel mai mare debit circulator, care constituie 5ml/g pe minut, depăşindu-l pe cel renal de 5-7 ori.

Unitatea funcţională a tiroidei este *foliculul*, o veziculă înconjurată de epiteliu unistratificat (tireociţi). În interiorul ei se află o substanţă coloidală, numită *tireoglobulină* – o proteină cu o greutate moleculară înaltă. Foliculii inactivi conţin mult coloid, iar cei activi – cantităţi mici. Forma şi dimensiunile foliculilor depind de starea funcţională. Foliculii sunt înconjuraţi de o reţea densă de capilare, vase limfatice şi fibre nervoase.

Hormonii tiroidieni iodaţi sunt: *tetraiodtironina* ori *tiroxina* (T_4), *triiodtironina* (T_3) şi *triiodtironina "inversată"* (r T_3).

Pe lângă celule foliculare, în tiroidă există şi celule parafoliculare – celulele C, care sintetizează calcitonina - hormon implicat în metabolismul fosfo-calcic, antagonist al parathormonului.

Biosinteza hormonilor tiroidieni (HT) presupune:

A. *Sinteza tireoglobulinei*, precursorul hormonilor tiroidieni. Are loc în tireociţi. Ulterior ea se supune iodării şi trece în lumenul foliculului.

B. *Sinteza hormonilor tiroidieni iodaţi include următoarele etape*:

1. Captarea iodurii plasmatice în tireocit, ori iodocaptarea tiroidiană. Fiecare individ necesită zilnic 150-200 μg iod, care este obţinut din mediul înconjurător sub formă de iodură de sodiu ori potasiu din alimentele de origine animalieră (60%) şi vegetală (32%), din apă şi aer (câte 4%). Din acest total de iod anorganic, tiroida captează cca 40%, restul fiind eliminat preponderent cu urina. Mecanismul de "sechestrare" a iodului de către tireociţi este un proces activ cu o trecere de la o concentraţie mai mică spre una mai mare, aşa-numita "pompă de iod", care se datorează, probabil, prezenţei unei proteine specifice cu afinitate crescută pentru iod.
2. Procesul de oxidare a iodului anorganic, care necesită intervenţia peroxidazei.
3. Organificarea iodurii prin formarea monoiodtirozinei şi diiodtirozinei (MIT şi DIT). Procesul are ca rezultat fixarea iodului elementar

pe tirozină din molecula de tireoglobulină în poziția 3 și formarea de MIT, ori în poziția 3 și 5 – DIT.

4. Cuplarea iodtirozinelor.

MIT + DIT = triiodtironină (T_3);

DIT + DIT = tetraiodtironină sau tiroxină (T_4).

Toate aceste procese sunt stimulate de hormonul tireotrop adenohipofizar (TSH) și inhibate de antitiroidienele de sinteză, unele din ele fiind influențate și de elemente halogene (brom, litiu etc.).

Odată sintetizați în tireociți, hormonii tiroidieni sunt depozitați împreună cu tireoglobulina în lumenul foliculului. Secreția hormonilor tiroidieni se produce pe măsura scăderii concentrației lor în ser sub influența TSH care activează proteazele, intervine scindarea și eliberarea hormonilor în ser.

În sânge HT circulă în stare cuplată cu proteinele de transport (globuline, albumine, prealbumine), și doar 0,03 din total – în stare liberă pentru T_3 și 0,3 – pentru T_4.

Degradarea HT iodați are loc în ficat, rinichi și alte organe prin:

- conjugare: glucuron și sulfoconjugare în ficat;
- deiodare: scindarea în MIT și DIT, utilizați pentru sinteza noilor hormoni și transformarea T_4 în T_3;
- dezaminare cu formarea de TRIAC și TETRAC.

Acțiunea biologică a HT

T_3 este de 4 ori mai activ decât T_4. Concentrația T_4 în plasmă este de 50-60 ori mai mare decât T_3. Timpul de înjumătățire a T_4 este de 7 - 8 zile, T_3 – o zi. Din totalul de T_3 doar $^1/_3$ este secretat de tiroidă, restul provine din conversiunea T_4 la periferie, astfel T_3 fiind hormonul activ. Revers T_3 are o acțiune biologică foarte slabă.

Efectele HT în concentrații fiziologice

1. Efect calorigenic. Cresc utilizarea de O_2 și producția de căldură la nivelul majorității țesuturilor. Favorizează adaptarea la frig.
2. Efect permisiv necesar pentru insulină, glucagon, somatotrop și adrenalină. Se realizează prin modificarea afinității receptorilor hormonilor amintiți și influențează:
   a) ***metabolismul glucidic.*** Cresc absorbția intestinală a glucozei și consumul periferic al acesteea. Favorizează de asemenea sinteza hepatică și musculară a glicogenului;

b) ***metabolismul proteic.*** Stimulează sintezele proteice, în special a proteinelor enzimatice, intensificând procesele metabolice şi cele de creştere;

c) ***metabolismul lipidic.*** Creşte lipoliza, dar şi lipogeneza, scad colesterolul circulant;

d) ***metabolismul mineral.*** Intervin în modularea echilibrului fosfo-calcic la nivelul scheletului;

e) ***metabolismul vitaminelor.*** Favorizează conversiunea carotenului în vitamina A;

f) ***sinergismul tireo-catecolamic.*** Stimulează sinteza, creşterea numărului şi afinităţii receptorilor β - adrenergici pentru catecolamine, majorând efectul lor;

3. Stimulează creşterea, dezvoltarea şi maturarea ţesuturilor, în special ale celor nervos şi osos.

În concentraţii exagerate, hormonii tiroidieni intensifică lipoliza, catabolismul proteic, glicogenoliza şi glicoliza, cresc calorigeneza ca urmare a intensificării preponderente a proceseloer de oxidare şi mai puţin de fosforilare oxidativă (formarea ATP). Scindarea ultimelor două procese conduce la formarea excesivă de energie şi reducerea acumulării ei, ceea ce duce la eliminarea ei în exterior.

Reglarea funcţiei tiroidiene se efectuiază prin mecanismul feed-back dintre hormonii tiroidieni, tiroliberina hipotalamică şi TSH-ul adenohipofizar.

Creşterea concentraţiei sanguine de T_4 şi/sau T_3 diminuiază prin feed-back negativ secreţia de tiroliberină şi respectiv TSH. Scăderea nivelului T_4 şi/sau T_3 în circulaţie prin feed-back pozitiv stimulează secreţia lor. De asemenea TSH-ul stimulează hiperplazia şi hipertrofia parenchimului tiroidian.

Tiroliberina, paralel cu TSH-ul, sporeşte şi secreţia prolactinei. Alt mecanism de reglare a funcţiei tiroidiene este autoreglarea tiroidiană, care constă în faptul că nivelul crescut al iodului organificat intratiroidian scade sensibilitateta glandei la TSH. În acelaşi timp, excesul de iod inhibă sinteza HT şi este cunoscut ca "efectul acut Wolff-Chaikoff". Acest efect este de scurtă durată (10-15 zile), fiind urmat de fenomenul "de scăpare" şi tiroida nu mai reacţionează.

Evaluarea funcţiei tiroidiene

Metodele clinice de evaluare a funcţiei tirodiene sunt inspecţia, palparea şi uneori auscultaţia tiroidei şi a suprafeţelor adiacente.

În statele exsovietice mai persistă următoarea clasificare a gradului de mărire a tiroidei:

gradul I – la inspecţie tiroida este invizibilă, se palpează istmul tiroidian;

gradul II – istmul este vizibil, se palpează şi ambii lobi;

gradul III – sunt vizibili ambii lobi şi istmul tiroidian, intervine o îngroşare moderată a gâtului;

gradul IV – mărirea excesivă a tiroidei cu semne de compresiune a esofagului, traheei, vaselor sanguine ale gâtului;

gradul V – guşa de dimensiuni imense.

Gradele de mărire a tiroidei conform clasificării OMS:

0 – tiroida este invizibilă şi nu se palpează;

1 – tiroida se palpează, volumul ei nu depăşeşte falanga terminală a degetului mare de la mâina individului (tiroida palpabilă);

2 – volumul glandei depăşeşte mărimea falangei (tiroida vizibilă).

În occident, volumul tiroidian se determină prin ecografie.

Metodele paraclinice de investigare a tiroidei

Metodele radiologice şi radioimunologice constau în utilizarea izotopilor iodului (I^{131}; I^{125}; Tc^{99}). Prin metodele radioimunologice se determină nivelul T_4 total, T_3 total, TSH şi anticorpii antitiroidieni. Drept marcher este utilizat I^{125} cu o perioadă de înjumătăţire de 60 zile. În radiologie este utilizat I^{131} cu o perioadă de înjumătăţire de 8 zile (pentru determinerea radioiodocaptării şi scintigrafiei tiroidiene şi tratamentul bolii Graves-Basedow) şi Tc^{99} cu o perioadă de semiînjumătăţire de 6 ore (penru scintigrafia tiroidei).

Radioiodocaptarea se determină la intervale de 2, 4 şi 24 de ore după administrarea a 3,5 μCu ^{131} şi reprezintă: la 2 ore – 10 - 15 %; la 4 ore – 20 - 30% şi la 24 ore – 30 - 40%. Rezultatele testului au o importanţă relativă, deoarece acestea sunt influenţate de deficitul ori excesul de iod etc.

Scintigrafia tiroidiană este indicată doar în cazul prezenţei unui sau mai multor noduli pentru a determina gradul de activitate (noduli "reci" ori "fierbinţi").

Pentru determinarea funcţiei tiroidiene, se mai folosesc probele de stimulare şi inhibiţie.

Testul de stimulare cu TSH (*testul Querido*) este folosit pentru diferențierea hipotiroidiei

Testul cu tiroliberină (TRH) vizează stimularea de TSH. Este util în diferențierea hipotiroidiilor secundare de cele terțiare. În boala Graves – răspuns absent (lipsa fenomenului feed-back), în hipotiroidiile primare – răspuns exagerat.

Testul de inhibiție cu T_3 (*testul Werner*) (frenare cu hormoni tiroidieni – T_3, 7 zile câte 100µg/zi) permite aprecierea integrității feed-back-ului hormonal (pierdut în majoritatea formelor de tireotoxicoza). Util în diagnosticul tireotoxicozelor, tulburărilor de hormonogeneză, cercetarea gradului de autonomizare a nodulilor tiroidieni.

Ecografia tiroidei permite determinarea volumului ei, depistarea modificărilor nodulare, aprecierea stării funcționale a acesteea etc.

Din alte investigații ale tiroidei menționăm reflexograma achiliană și nivelul colesterolului.

Afecțiunile tiroidiene

În prezent sunt cunoscute următoarele afecțiuni tiroidiene:

1. *Gușa difuză toxică* (boala Graves, boala Basedow, hipertiroidia autoimună).
2. *Adenomul tireotoxic* (boala Plummer).
3. *Gușa multinodulară toxică.*
4. *Hipotiroidia* (primară, secundară, terțiară).
5. *Tiroiditele:*
   a) acută;
   b) subacută (de Quervain);
   c) autoimună (Hashimoto);
   d) fibroasă (Riedel);
6. *Gușa endemică.*
7. *Gușa sporadică.*
8. *Gușa nodulară.*
9. *Cancerul tiroidian* (folicular, papilar, medular, sarcomul tiroidian).
10. *Ectopia tiroidiană.*

Guşa difuză toxică
(Boala Graves, boala Bazedow, hipertiroidia autoimună)

În ţările exsovietice este cunoscută sub denumirea de guşă difuză toxică (GDT), iar în occident ca hipertiroidie sau boala Graves. Hipertiroidia este însă o noţiune vastă care include de la cele mai uşoare forme de creştere a funcţiei tiroidiene, cum ar fi haşitoxicoza, până la cea mai gravă afectare a funcţiei tiroidei – boala Graves.

GDT trebuie delimitată de tireotoxicoză, care reprezintă un sindrom tireotoxic determinat fie de creşterea funcţiei tiroidei, fie de distrucţia parenchimului tiroidian ori aport exogen de hormoni tiroidieni. Sindromul tireotoxic însoţeşte GDT doar până la instalarea eutiroidiei, când semnele clinice ale acestuia sunt suspendate cu antitiroidiene de sinteză şi beta-blocanţi, în timp ce boala ca atare se va vindeca abia peste 1,5 - 2 ani.

Din totalul de hipertiroidii, incidenţa GDT este de 70 - 90%. Poate fi întâlnită la orice vârstă, mai frecvent între 30 - 50 de ani, preponderent la femei, raportul F/B fiind de 6:1.

GDT este o afecţiune autoimună, cu predispoziţie ereditară, determinată de o creştere intensă a funcţiei tiroidiene şi respectiv a concentraţiei T3 şi T4 în ser, manifestată printr-un veritabil "incendiu" metabolic. Afecţiunea este moştenită pe calea autozom-recesivă şi autozom-dominantă.

Studiile genetice au demonstrat o frecvenţă mult mai sporită a GDT la purtătorii genelor HLA - B8, HLA - DR3 şi HLA - CW3.

Etiopatogenia

Factorul predispozant este ereditatea, prin care se transmite un deficit al T-supresorilor, care în condiţii normale nu permit supravieţuirea clonilor "interzişi" ai limfocitelor-T, inhibând proliferarea lor. În cazul deficitului T–supresorilor, clonii limfocitelor-T vor ieşi de sub control şi vor interacţiona cu antigenul specific tiroidian, iar drept urmare, se vor implica în proces limfocitele-B responsabile pentru formarea anticorpilor. Cu aportul nemijlocit al T-helperilor, limfocitele-B şi celulele plasmatice sintetizează anticorpi, aşa-numitele imunoglobuline tireostimulante, cu apartenenţă la clasa G. Reacţionând cu receptorii tireociţilor provoacă o acţiune specifică hormonului TSH şi în consecinţă creşterea funcţiei tiroidiene. Datorită acestei acţiuni, imunoglobulina dată a fost numită LATS (*long-acting thiroid stimulator*), acţiunea

careia durează cca 36 ore, cea a TSH-lui fiind doar de 6 ore. Paralel cu acțiunea stimulatoare, complexul antigen-anticorp-complement are proprietăți citotoxice, care duc la distrucția parenchimului tiroidian, eliberarea noilor antigeni, formarea noilor anticorpi, astfel instalându-se cercul vicios: tiroidă-sistemul autoimun, tiroida ieşind de sub controlul hipotalamo-hipofizar.

Nu la toți "moştenitorii" acestui deficit al T-supresorilor se va dezvolta GDT, grație faptului că acest deficit relativ va deveni absolut doar sub influența mai multor factori declanşatori, cum ar fi stresul, infecțiile, traumele cerebrale, insolația, graviditatea etc.

Tabloul clinic

Este polimorf fiind determinat de următorii factori:

1. Creşterea excesivă a secreției de hormoni tiroidieni duce la o "avalanşă" a metabolismului: glicoliză, glicogenoliză, lipoliză şi catabolism proteic care conduc la scăderea ponderală cu apetit normal ori crescut, hipotrofie musculară, procese distrofice în organe şi sisteme.

2. Excesul de hormoni tiroidieni măreşte sensibiliatea β-adrenoreceptorilor la catecolamine, concentrația cărora este normală ori scăzută, efectul lor fiind sporit. Clinic se manifestă prin anxietate, nervozitate, excitabilitate, tremor, hiperemotivitate, instabilitate psihomotorie, tahicardie, etc.

3. Hormonii tiroidieni în concentrație mare intensifică masiv termogeneza prin creşterea proceselor de oxidare, fosforilarea oxidativă rămânând practic intactă ori chiar puțin scăzută. Energia formată în exces, neacumulată sub formă de ATP, va fi eliminată în exterior, fapt care duce la senzație de căldură, transpirație, subfebrilitate, termofobie, astenie, slăbiciune musculară etc.

Acuzele în marea lor majoritate revendică sistemul nervos central şi aparatul cardiovascular.

Examenul obiectiv

La inspecția generală pot fi observate mişcări necontrolate, uneori haotice, ecolalia, trecerea rapidă de la un subiect la altul, tremorul degetelor mâinilor intinse, uneori ale întregului corp, cu o amplitudă mică, uniformă. Tegumentele pe întregul corp sunt umede, fine, fierbinți, moi, catifelate. La copii şi adolescenți falangele pot fi alungite, aşa-numita "mâina pianistului".

Afecțiunile musculare sunt generate de catabolismul proteic intens, care provoacă hipotrofia şi atrofia musculară, procese distrofice comune tuturor țesuturilor, deficitul de ATP prin scindarea proceselor de oxidare şi fosforilare – fenomenul "foarfecelor", cunoscute sub denumirea de "miopatie tireotoxică". În unele cazuri, este confundată cu *myastenia gravis*. Una din formele miasteniei tireotoxice este paralizia periodică, care se manifestă prin imobilizări ("paralizii") periodice rezultate de epuizarea ori restabilirea rezervelor de ATP.

Din partea *aparatului respirator* se observă o predispoziție la viroze, ca urmare a scăderii imunității, şi o tahipnoe determinată de creşterea necesității în oxigen în condițiile „arderii" exagerate.

Aparatul cardiovascular este implicat în proces în cea mai mare parte prin tahicardie (creşterea sensibilității β-adrenoreceptorilor la catecolamine), procese distrofice (catabolismul proteic în miocard) şi scindarea proceselor de oxidare şi fosforilare cu deficit de ATP. Pe măsura evoluției bolii se intensifică procesele distrofice cu substituție de țesut conjunctiv, dereglarea ritmului cardiac, cel mai frecvent prin fibrilație atrială, dilatarea miogenă şi tonogenă a miocardului, creşterea debitului cardiac şi tensiunii sistolice, cea diastolică rămânând normală ori scăzută, creşterea tensiunii pulsatile, instalarea insuficienței circulatorii. Acest sindrom poartă denumirea de "cord tireotoxic".

Manifestările digestive în GDT sunt reprezentate prin apetit crescut, defecație frecventă, hipermotilitate intestinală, uneori icter, ciroză hepatică.

Manifestarile renale – oligurie, uneori calculi.

Manifestări endocrine la nivel de:

a) **hipofiză** – nivelul ACTH-lui este crescut, generând hiperpigmentarea tegumentelor, în special a pleoapelor;
b) **corticosuprarenale**: Boala Addison poate uneori evolua concomitent cu hipertiroidia (etiologie autoimună). Rezerva funcțională a corticosuprarenalelor este redusă;
c) **pancreas endocrin**: incidența diabetului zaharat este mai crescută, mai frecvent se asociază cu diabetul de tip 1 (de geneză autoimună);
d) **gonade**: tulburările de ciclu menstrual şi amenoreea sunt mai frecvente. La bărbați se constată uneori diminuarea libidoului şi potenței. Fertilitatea scade la ambele sexe. La unii bărbați poate apărea ginecomastia, la femei – galactoreea.

Manifestările din partea sistemului nervos în caz de GDT sunt: irascibilitate, anxietate, nelinişte, hiperemotivitate, instabilitate psihomotorie, activitate febrilă, dezordonată, puţin eficientă, coloratură depresivă a dispoziţiei, reflexe osteotendinoase hiperkinetice şi hipermetrice, neuropatie periferică.

Semnele oculare în GDT, care evoluiază fără oftalmopatie tireotoxică (endocrină), sunt slab pronunţate şi sunt condiţionate de efectul crescut al catecolaminelor şi afectării musculaturii oculo-palpebrale.

Se cunosc următoarele semne oculare:

1) semnul De Graefe – retracţia exagerată a palpebralei superioare la fixarea privirii asupra unui obiect mişcat de sus în jos (Graefe superior) şi de jos în sus (inferior);
2) semnul Moebius – deficit de convergenţă;
3) semnul Rosenbach – tremorul pleoapelor închise;
4) semnul Kocher – accentuarea retracţiei palpebrale la fixarea unui obiect;
5) semnul Dalrympl – fanta palpebrală larg deschisă;
6) semnul Stelvag – clipit rar;
7) semnul Joffroy-Marie – la privirea în sus, muşchiul frontal nu se contractă (cute frontale anihilate ori lipsă);
8) semnul Ellinec – hiperpigmentaţie palpebrală;
9) semnul Crauss – luciu exagerat al ochilor.

Se mai determină lacrimaţie exagerată, senzaţie de nisip în ochi, fotofobie, asociate în cazurile mai grave, cu oftalmopatie endocrină – diplopie, strabism.

Oftalmopatia endocrină este o afecţiune autoimună de sine stătătoare şi reprezintă o alterare complexă a ţesuturilor orbitei, însoţită de infiltraţie, edem şi proliferarea muşchilor retrobulbari şi ţesutului celuloadipos. Această afecţiune a fost delimitată ca o unitate nozologică separată datorită faptului că are o patogenie specifică şi poate evolua de sine stătător, poate însoţi, anticipa ori apărea după vindecarea GDT.

La baza patogeniei bolii stă procesul de formare a anticorpilor contra ţesutului retrobulbar şi muşchilor oculari, care stimulează sinteza glicozaminoglicanilor – substanţe hidrofile. Procesul este însoţit de edem, creşterea masei ţesutului orbitei şi protruzia bulbilor oculari din interior. Mai frecvent apare la purtătorii de HLA - DR_3.

Forma severă se intâlneşte mai ales la bărbaţi. În normă protruzia bulbilor oculari este de 16 - 19 mm. Se cunosc trei grade de gravitate a bolii: + 3 - 4 mm; + 5 - 7 mm şi peste 8 mm faţă de nivelul normal.

Spre deosebire de semnele oculare din GDT, în oftalmopatia endocrină ele sunt mult mai pronunţate şi determinate de protruzia bulbilor oculari din interiorul orbitei.

Mixedemul pretibial, ori dermopatia, mai frecvent însoţeşte oftalmopatia autoimună (endocrină). Se afectează tegumentele părţii anterioare a gambei, bilateral sau unilateral, intervine îngroşarea, infiltraţia pielii, care capătă culoarea "coajei de portocală", cu multiple fire de păr, aşa-numita "piele de porc". Afecţiunea este însoţita de prurit şi eritem. Histologic se determină o infiltraţie masivă cu mucopolizaharide şi cantităţi mari de mucină.

Similar oftalmopatiei endocrine, dermopatia endocrină apare la 4-20 de săptămâni după tratamentul cu iod radioactiv. Patogenia rămâne puţin cunoscută. Afecţiunea este determinată de prezenţa unor anticorpi Dig (*dermopathic immunoglobulinis*) care stimulează fibroblaştii din derm, ultimii devenind hiperactivi, producând cantităţi sporite de colagen şi glicozaminoglicani.

Diagnosticul diferenţial se face cu distonia neurocirculatorie, cardiopatia ischemică, reumatismul şi tuberculoza.

Spre deosebire de GDT, în ***distonia neurocirculatorie*** scăderea ponderală se datorează inapetenţei, tegumentele sunt reci, uscate, se constată transpiraţie locală (regiunea axilară, palmele), tremor accentuat, neuniform, tahicardie instabilă (la emoţii), testele funcţionale ale tiroidei normale.

În ***cardiopatia ischemică***, cu care se confundă frecvent GDT, în special la bărbaţi, emotivitatea este scăzută, tegumentele şi în special extremităţile sunt reci, funcţia tiroidei în limitele normei.

GDT poate fi confundată cu ***coreea reumatică***, în special la copii. Semnele distinctive sunt: analiza generală a sângelui, probele reumatice, funcţia tiroidiană normală.

Diagnosticul diferenţial de ***tuberculoză***, în special când focarul nu este identificat, se face în baza caracterului febrei, probei cu aspirină, reacţiei Mantoux, testelor tiroidiene etc.

Diagnosticul pozitiv are la bază anamneza, datele clinice şi paraclinice: caracterul curbei iodocaptării tiroidiene (creşterea rapidă la 2 şi 4 ore şi micşorarea la 24 ore şi în special la 48 de ore), nivelul T_4 şi T_3 crescuţi,

TSH-ul normal ori scăzut, testul de stimulare cu tireoliberină negativ, testul de inhibiţie cu T_3 negativ, ultrasonografia – hipoecogenitate.

De menţionat faptul că nivelul crescut de T_3 ori T_4 nu pledează neapărat în favoarea GDT, el poate fi întâlnit în condiţiile creşterii sintezei proteinelor de transport (în graviditate, administrarea contraceptivelor orale etc.), la fel şi sindromul rezistenţei periferice la T_3 şi T_4.

Tireotoxicoza are 3 grade de manifestare clinică:

1) *gradul I* – simptomatic este slab pronunţat, pulsul sub 100 pe minut, fără dereglarea funcţiei altor organe;
2) *gradul II* – semne clinice evidente, scădere ponderală pronunţată, tahicardie 100 - 120/min, dereglări din partea aparatului digestiv;
3) *gradul III* (forma visceropatică şi caşectică): deficit ponderal pronunţat, tahicardie peste 120 bătăi/min, fibrilaţie atrială, afectarea ficatului etc.

Academicianul *Ştefan Milcu* clasifică GDT după patru stadii evolutive succesive:

1. *Stadiul neurogen* cu o tahicardie uşoară, semne clinice care antrenează preponderent SNC.
2. *Stadiul neur-hormonal* cu o tahicardie mai pronunţată, cu deficit ponderal, fără afectarea organelor interne.
3. *Stadiul visceropatic* – tahicardie şi deficit ponderal pronunţat, modificări distrofice în majoritatea organelor.
4. *Stadiul caşectic* – stadiul final cu profunde modificări în toate organele, cord tireotoxic, deficit ponderal excesiv (caşexie).

Tratamentul GDT

Obiectivele şi metodele de realizare

Tratamentul GDT are drept scop:

1. Anularea producţiei tiroidiene excesive şi suspendarea tireotoxicozei.
2. Vindecarea bolii, care poate fi realizată prin:
   a) tratament medicamentos cu antitiroidiene de sinteză (ATS);
   b) tratament chirurgical – strumectomie subtotală;
   c) tratament cu Iod radioactiv I^{131}.

Tratamentul medicamentos (tireoidectomia chimică) se realizează cu ajutorul ATS, care în linii generale reprezintă derivaţii *imidazolului* (*mercazolil, tiamazol, metimazol* etc.). Aceste preparate inhibă biosinteza hormonilor tiroidieni la toate etapele, inclusiv şi secreţia lor, drept urmare

intervine edemațierea foliculilor, distrucția lor și substituirea cu țesut conjunctiv, la etapa finală vindecarea bolii.

Indicații

Orice formă de hipertiroidie până la suspendarea tireotoxicozei, inclusiv pregătirea pentru strumectomie subtotală sau radioiodterapie;

1. Copii, adolescenți, persoane sub 40 de ani în cazul când nu este utilă, posibilă sau dorită tireoidectomia chirurgicală sau izotopică.
2. Hipertiroidie cu gușă mică sau fără gușă.
3. Recidivele de hipertiroidie după strumectomie.
4. Pentru suspendarea tireotoxicozei la gravide (de scurtă durată).

Contraindicații

1. Gușă nodulară și polinodulară.
2. Gușă retrosternală, plonjantă.
3. Tiroidă de gradul III și mai mare.
4. Boli de sânge : anemie, leucopenie, trombocitopenie.
5. Graviditate (contraindicație relativă).
6. Lactația.

Inconveniente, reacții adverse, complicații

1. Durata prelungită a tratamentului (18 - 24 luni).
2. Erupții cutanate.
3. Tulburări digestive.
4. Leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, purpură trombocitopenică.

În tratamentul medicamentos se aplică principiul monoterapiei prin utilizarea următoarelor grupe de preparate:

1) *grupa imidazolului:* pentru suspendarea tireotoxicozei, doze de 30-40 mg/zi, în continuare doze de susținere de 5-10 mg/zi timp de 1,5-2 ani, până la vindecarea bolii;
2) *β-blocantele* (*anaprilil, propranolol* etc.) în doze individuale, până la obținerea eutiroidiei (suspendarea tireotoxicozei);
3) *tranchilizantele, neurolepticele* etc., pentru o scurtă durată de timp și în cazurile strict necesare;
4) cure de tratament cu glucocorticoizi în cazuri grave;
5) tratament simptomatic în funcție de complicațiile GDT.

Criteriile vindecării. Lipsa recidivelor de tireotoxicoză pe parcursul tratamentului (18 -24 luni), micșorarea tiroidei în volum, normalizarea

radioiodocaptării tiroidiene şi profilului tiroidian T_3, T_4, TSH, testul de stimulare cu tireoliberină pozitiv (restabilirea mecanismului feed-back).

Tratament chirurgical. În GDT se aplică strumectomia subtotală după metoda lui *O.V. Nicolaev*, care constă în separarea tiroidei de capsulă, lăsând uniform pe tot parcursul 1 – 2 mm de ţesut, în total 6 - 8g.

Pregătirea preoperatorie constă în suspendarea minuţioasă a tireotoxicozei pentru a evita criza tireotoxică. În cazurile mai grave, se recomandă administrarea glucocorticoizilor în ajunul şi în prima zi de operaţie.

Indicaţii

1. Tiroida de gradul III şi mai mare.
2. Ineficienţa tratamentului medicamentos.
3. Reacţii adverse în tratamentul cu ATS.
4. Necooperarea pacientului în cadrul tratamentului cu ATS.
5. Suspiciune de malignitate.
6. Sarcină în trimestrul 2 - 3.
7. Femei care alăptează.

Contraindicaţii relative

1. Recidiva GDT după tratamentul chirurgical.
2. Hipertiroidie cu oftalmopatie endocrină progresivă.
3. Cord tireotoxic decompensat.

Contraindicaţii absolute

1. Hipertiroidie netratată.
2. Hipertiroidie cu guşă mică sau fără.
3. Vârsta înaintată cu stare generală precară.
4. În prezenţa sau imediat după boli infecţioase contagioase severe, psihoze.

Complicaţii

1. Criză tireotoxică.
2. Hipoparatiroidie.
3. Afonie.
4. Hemoragie.
5. Recidiva GDT.
6. Hipotiroidie.

Radioiodoterapia. Este utilizat iodul radioactiv I^{131} cu perioada de înjumătăţire de 8 zile care urmează ciclul obişnuit al iodului în sinteza şi

eliminarea hormonilor tiroidieni. Puterea de iradiere a I^{131} este furnizată în proporție de 90% de radiațiile β (cu rază scurtă de acțiune: 2,2mm), iar 10% de radiațiile gama (cu traiectorie lungă). Fiind încorporat în tireociți, I^{131} se comportă precum calul de lemn al lui Ulise în cetatea Troia, distrugând parțial țesutul tiroidian, substituindu-l cu țesut conjunctiv și diminuând volumul glandei.

Indicații

1. Hipertiroidie la pacienți trecuți de 40 ani, în special, la vârstnici.
2. Ineficiența tratamentului medicamentos.
3. Hipertiroidie recidivantă după tiroidectomia subtotală.
4. În contraindicațiile pentru tratament chirurgical.
5. Hipertiroidie cu oftalmopatie endocrină progresivă.

Contraindicații

1. Copii, adolescenți, vârsta fertilă.
2. Graviditate.
3. Lactație.
4. Hipertiroidie cu radioiodocaptarea sub 20% la 24h.

Aplicarea radioiodoterapiei poate fi efectuată în regimul dozelor fracționate. Doza I^{131} se calculează în funcție de volumul tiroidei, nivelul radioiodocaptării și gravitatea bolii și constituie, de regulă, 2 - 6 mCu.

Pregătirea preoperatorie constă în suspendarea minuțioasă a tireotoxicozei pentru a evita criza tireotoxică.

Complicații

1. Criză tireotoxică.
2. Tiroidită de iradiere.
3. Recidiva hipertiroidiei.
4. Hipotiroidie tranzitorie.
5. Hipotiroidie permanentă.

Complicații ipotetice:

1. Influența nefastă asupra eredității.
2. Tumori maligne.
3. Boli sanguine.

În cazul recidivei hipertiroidiei, doza de I^{131} poate fi repetată, fiind calculată după aceleași criterii.

Tratamentul oftalmopatiei endocrine. În cazul asocierii cu GDT, se tratează ambele afecțiuni. Oftalmopatia endocrină necesită tratament cu

glucocorticoizi. Există mai multe scheme de tratament. Mai frecvent se aplică următoarea: tratamentul începe cu 60-100mg/zi de *prednisolon* până la obţinerea efectului (2-2,5 săptămâni) cu scăderea lentă a dozei (durata e de 1,5-3 luni). Poate fi utilizată şi o altă schemă de tratament: prima săptămână 60-65 mg/zi de *prednisolon*, a doua - 50-55 mg/zi, a treia 40-45 mg/zi, a patra 30-35 mg/zi, a cincea 20-25 mg/zi. Următoarele săptămâni doza se micşorează cu 5 mg până la 5 mg/zi (timp de 2,5-3 luni).

Se aplică, de asemenea, tratament pentru deshidratare cu *sulfat de magneziu, eufilină, diuretice*. În cazurile mai grave - radioterapie la nivelul orbitelor, iar în cele deosebit de grave se recurge la decompresia orbitelor.

Reîncadrarea profesională şi socială a bolnavilor cu GDT

Recuperarea capacităţii de muncă în formele medii de boală prin tratament medicamentos se obţine după 8-12 săptămâni, chirurgical după 6-8 săptămâni, iar prin radioterapie în medie după 4-6 luni.

Recuperarea este incompletă la pacienţii trecuţi de 40 de ani şi la cei cu complicaţii (cord tireotoxic, oftalmopatie endocrină evolutivă) şi în cazul sechelelor chirurgicale. La unii pacienţi, pensionarea temporară la debutul bolii scurtează durata vindecării şi recuperării.

1. Criza tireotoxică

Criza tireotoxică reprezintă o intoxicaţie acută şi masivă cu hormoni tiroidieni de origine endogenă şi/sau exogenă, manifestată printr-o stare extremă a tireotoxicozei sau "encefalopatia tireotoxică".

Tabloul clinic este dominat de exacerbarea tulburărilor neuropsihice: agitaţie psihomotorie, halucinaţii, stări delirante, la care se adaugă hipertermia (41°-42°), accentuarea fenomenelor oculare, tulburărilor digestive, cardiovasculare: tahicardie, fibrilaţie, hipertensie arterială sistolică cu valori mari, urmată de prăbuşire tensională - colaps.

Patogenia crizei este determinată de creşterea masivă a secreţiei de hormoni tiroidieni, urmată de un "incediu" metabolic, instalarea insuficienţei relative suprarenaliene, supraexcitarea sistemului simpatoadrenal etc.

Factorii declanşatori sunt multipli: depistarea tardivă, nevindecarea deplină, pregătirea incompletă pentru intervenţia chirurgicală ori radioiodoterapie, tratament incorect cu ATS, stresul, insolaţii, infecţii intercurente etc.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate urgenţele medicale manifestate cu semne clinice similare.

Tratamentul are caracter profilactic (măsuri pentru evitarea crizei) şi curativ:

- administrarea soluţiilor de *propranolol* 1-2 mg i/v sau 40-80 mg din 6 în 6 ore per os, ori alte antiadrenergice;
- hidrocortizon hemisuccinat 100 mg i/v, prednizolon 30mg din 6 în 6 ore (doza va fi corijată în funcţie de starea generală);
- mercazolil 80-100 mg în prima priză, apoi câte 15-20 mg la fiecare 4-6 ore;
- soluţie lugol 1ml i/v la 8 ore;
- rehidratarea hidroelectrolitică (sol. de NaCl de 0,9%, glucoză de 5%);
- sedative, digitalice, oxigen, antibiotice, pungi de gheaţă etc.;
- în cazuri exrtreme se recurge la dializă, hemodializă, plasmafereză.

Particularităţile evoluţiei GDT

La copii se determină accelerarea creşterii staturale, întârzierea pubertăţii cu 1-2 ani. Aceşti copii "au probleme şcolare", sunt neliniştiţi, logoreici, cu labilitate afectivă, activitate dezordonată, deseori crează situaţii de conflict.

Tiroida, de regulă, este de dimensiuni mai mari, oftalmopatia endocrină se asociază mai rar şi are o evoluţie benignă, mai rar cardiotireoza şi criza tireotoxică. Tremorul este mai accentuat şi poate fi confundat cu coreea reumatică. Tratamentul de elecţie este cel chirurgical (cel medicamentos îndelungat – puţin eficient, iar radioiodterapia este contraindicată).

La bărbaţi simptomele subiective sunt mai atenuate comparativ cu femeile, guşa uneori e de dimensiuni mici ori absentă, oftalmopatia se întâlneşte mai rar, dar este mult mai severă decât la femei. După gravitatea bolii, predomină formele cu evoluţie severă. Adesea bolnavii se tratează fără succes la cardiolog cu ocazia cardiopatiei ischemice.

La gravide. Hipertiroidia în sarcină apare rar. Sarcina în hipertiroidia netratată e rară. Apare mai frecvent la o stare hipertiroidiană sub tratament.

În primul trimestru al graviditării, evoluția hipertiroidiei se agravează, în trimestrul doi – se ameliorează (crește anabolismul proteinelor de transport). Sarcina în hipertiroidie este interzisă, cu unele excepții în formele ușoare. În cazul recidivei tireotoxicozei, se recomandă cure scurte de tratament cu *mercazolil* până la obținerea eutiroidiei limită cu hipertiroidia, iar în trimestrul doi este indicată strumectomia subtotală.

În perioada lactației se recomandă strumectomia subtotală ori trecerea copilului la alimentarea artificială și tratament medicamentos.

La vârstnici tabloul clinic adesea este "atipic" sau "frust". Anomaliile biochimice apărute cu vârsta ar putea explica lipsa parțială de răspuns la excesul de HT din partea unor organe sau sisteme. De aici, absența sau diminuarea intensității unor simptome sau semne caracteristice hipertiroidiei. La 1/3 dintre pacienții vârstnici lipsește hipertonia simpatică, predomină apatia sau depresia, tahicardia nu este exprimată, mai frecvent se atestă fibrilația atrială, insuficiența cardiacă. Tratamentul se face după principiile generale, fiind contraindicate metodele chirurgicale. Prioritate au tratamentul medicamentos și radioiodterapia.

2. Adenomul tireotoxic (Boala Plummer)

Adenomul tireotoxic reprezintă o stare de hipertiroidie, însoțită de o hipersecreție intensă de hormoni tiroidieni determinată de un adenom tiroidian autonom hiperfuncțional. Raportul femei/bărbați este de 6-8 1, mai frecvent între 40 și 60 de ani. Secreția HT este independentă de TSH. Excesul de hormoni tiroidieni este produs prin mutații ale genei receptorului TSH cu activarea acestuia (în absența ligandului – TSH) și inducerea cascadei de reacții caracteristice receptorilor cuplați cu proteina G.

Tabloul clinic este asemănator cu cel din GDT, excepție prezentând afectarea mult mai severă a aparatului cardiovascular (cord tireotoxic), frecvența mai înaltă a miopatiei și lipsa oftalmopatiei și mixedemului pretibial.

Datele paraclinice înregistrează valori crescute de T_3 și T_4, și foarte scăzut de TSH (prin feed-back). Scintigrafia tiroidiană pune în evidență un nodul "fierbinte"înconjurat de țesut tiroidian cu captare redusă, ori nevizualizat.

Testele de stimulare cu tireoliberină și de inhibiție cu T_3 sunt negative.

Tratamentul adenomului tireotoxic este chirurgical (enuclearea nodulului). În cazul prezenței contraindicațiilor pentru intervenția chirurgicală, se aplică radioiodterapia (după instalarea eutiroidiei cu ATS și beta-blocante).

3. Gușa multinodulară toxică

Această afecțiune este întâlnită mai frecvent la femeile trecute de 50 ani din zonele endemice, cu guși vechi multinodulare. Gușa comportă atât zone autonomizate hiperfuncționale, cât și zone nefuncționale (noduli "fierbinți" și "reci").

Patogenia autonomizării nu este pe deplin elucidată. În patogenia "hipertiroidiilor nodulare" intervin o serie de factori, dintre care mai importanți, pe lângă carența iodată și hipersecreția de TSH (în zonele endemice), sunt, probabil, și alți factori, cum ar fi imunoglobulinele tireostimulante (LATS), mutațiile genei receptorului TSH etc.

Tabloul clinic este identic cu cel din adenomul tireotoxic, la fel lipsește oftalmopatia endocrină și mixedemul pretibial. Gușa, de regulă, este multinodulară, cu noduli mari, cu calcificări, fenomene de compresiune etc.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical.

Prelegerea 7

AFECȚIUNILE TIROIDIENE (II)

4. Hipotiroidia

Prin hipotiroidie se subînțelege un deficit cronic de HT la nivelul țesuturilor organismului ca urmare a absenței ori insuficienței producției acestora de către tiroidă și care implică scăderea intensității proceselor metabolice și funcțiilor vitale ale organismului. Mai rar hipotiroidia poate fi consecința scăderii fracțiunii libere în urma creșterii proteinelor de transport ori creșterii rezistenței țesuturilor periferice la HT. Pentru forma severă de hipotiroidie se folosește termenul de mixedem.

Clasificarea

1. Hipotiroidia primară:
   A. Congenitală.
   B. Dobândită.

2. Hipotiroidii centrale:
   A. Hipotiroidie secundară (adenohipofizară).
   B. Hipotiroidie terțiară (hipotalamică).

3. Hipotiroidia periferică.

Etiologie

Cauzele hipotiroidiei primare congenitale sunt: disgeneziile, agnezia tiroidiană (aberații cromozomiale, infecții la gravidă, I^{131} în timpul sarcinii etc.), ectopia tiroidiană (tiroida linguală, endotoracică etc., erori de biosinteză a HT la orice etapă, efecte tranzitorii prin trecerea transplacentară de la mamă la făt a iodurii în cantități mari, antitiroidienelor de sinteză, gușogenelor naturale, anticorpilor cu efect blocant al tiroidei etc., prin deficit de iod intrauterin (carența iodată la gravidă) etc.

Cauzele hipotiroidiei primare dobândite sunt: factorul autoimun, dereglarea biosintezei hormonilor tiroidieni, tratament cu ATS, strumectomia, radioiodoterapia, carența iodului în sol (gușa endemică), iradieri (factorul "Cernobâl"), tiroiditele, administrarea îndelungată a iodurilor de Na și K etc.

Cauzele hipotiroidiilor centrale sunt diferite leziuni la nivelul hipofizei ori ale hipotalamusului (traume, tumori, neuroinfecţii, hemoragii masive etc.).

Cauzele hipotiroidiei periferice: mutaţiile genei responsabile de sinteza receptorilor pentru HT.

Factorul decisiv în instalarea hipotiroidiei este deficitul pronunţat şi îndelungat al acţiunii specifice a HT manifestat prin scăderea intensităţii proceselor oxidative şi a termogenezei, alte anomalii metabolice.

Metabolismul proteic: se reduce sinteza şi catabolismul proteic. Ca urmare, se reduce masa proteică musculară. Intervin anomalii în sinteza miozinei (scăderea contractilităţii miocardice).

Metabolismul glucidic: se reduce glicoliza aerobă şi termogeneza. Curba hiperglicemiei provocate este aplatizată, normală ori de tip scădere a toleranţei la glucoză în funcţie de asocierea afectării beta- insulinare.

Metabolismul lipidic. Reducerea catabolismului lipidelor duce la hiperlipidemie, hipercolesterolemie, creşterea trigliceridelor şi LDL.

Metabolismul energetic. Scade metabolismul bazal, intervine hipotermia. Consumul de oxigen este redus. Hipometabolismul general generează astenie fizică, intelectulală şi sexuală a bolnavului, indiferenţa faţă de cele din jur, scăderea memoriei, a spiritului de iniţiativă, atenţiei etc. Somnolenţa, frilozitatea, intoleranţa la frig, bradipneea, bradicardia, scăderea motricităţii intestinale sunt generate de scăderea tuturor funcţiilor vitale în hipotiroidie.

Metabolismul fosfocalcic. Creşte absorbţia digestivă a calciului. Bilanţul calcic este pozitiv. Se reduce osteoliza, care determină o creştere a densităţii osoase. Scad hidroxiprolina şi osteocalcina.

Sinteza vitaminelor. Se reduce transformarea carotenului în vitamina A, intervine o hipercarotenemie care colorează tegumentele în gălben.

Tabloul clinic

La cele menţionate mai sus trebuie adăugat habitusul pacientului. Ca urmare a infiltraţiei mixedematoase, hipotiroidia poate fi însoţită de o creştere a masei ponderale, însă obezitatea nu este un semn caracteristic.

Mixedematosul este palid, cu pleoapele umflate, privirea stupidă, faţa are aspect de "lună plină" cu pometţii obrajilor rumeni, aşa-numita "faţă de clovn" ori "păpuşă fardată", pielea îngroşată, uscată, hipercheratoză, vocea îngroşată, unghiile fragile, părul uscat, aspru, fragil, modificări osteo-articulare, etc.

În hipotiroidia primară aceste modificări se explică prin acumularea mucopolizaharidelor intracelular şi reţinerea lichidului realizat de excesul de TSH. Edemele, fiind de origine intracelulară, nu lasă amprentă la compresiune.

Din partea ***aparatului cardiovascular*** se constată bradicardie, mărirea dimensiunilor cordului, scăderea contractilităţii miocardului, scăderea vitezei circulaţiei sanguine şi volumului de sânge circulant.

Aparatul digestiv prezintă macroglosie, atrofia mucoasei digestive, hipoaciditate, scăderea motricităţii gastrointestinale, constipaţii, până la megacolon, urmat de ocluzie intestinală.

Din partea ***rinichilor*** se constată scăderea filtraţiei glomerulare, proteinurie moderată.

La nivelul ***sistemului endocrin*** se înregistrează hipofiză mărită prin hiperplazia tireotropă, şaua turcească se poate balona. Creşterea secreţiei de tiroliberină duce la hiperprolactinemie (la femei – galactoree, dismenoree, menoragii, sterilitate; la bărbaţi – tulburări ale dinamicii sexuale până la impotenţă, alterarea spermatogenezei). Se instalează o insuficienţă suprarenală funcţională şi reversibilă.

Hipotiroidia primară congenitală este cea mai frecventă boală endocrină la vârsta infantilă. Tabloul clinic este variat. Nou-născutul poate fi post-maturat (peste 42 săptămâni), supraponderal, hipoterm cu edeme periferice, dificultăţi de alăptare, icter prelungit etc. Ulterior apar constipaţia, hernia ombilicală, tegumente hipercarotinemice, vocea răguşită etc. Pe măsura înaintării în vârstă, apar noi semne care traduc întârzierea în dezvoltarea psihomotorie. Elementul major este întârzierea creşterii, vârstei osoase, maturării intelectuale şi sexuale, se instalează nanismul hipotiroidian dismorfic cu brahischelia segmentului inferior, insoţit de un deficit intelectual până la idiotism.

Hipotiroidia latentă poate evolua sub diferite aspecte: de la forma subclinică cu manifestări uşoare, practic neobservabile, până la absenţa totală a oricărui semn clinic, fiind pusă în evidenţă doar prin profilul hormonal tiroidian (T_3 şi T_4 normali sau uşor scăzuţi, TSH-ul uşor crescut). Aceste investigaţii se impun obligatoriu tuturor nou-născuţilor, deoarece dezvoltatrea lor în condiţiile carenţei HT, fie ea cât de uşoară, duce la întârzierea proceselor de maturare a sistemului nervos central. Reieşind din cele expuse, aceşti copii necesită o reabilitare de la o vârstă cât mai fragedă.

Diagnosticul hipotiroidiei primare se stabileşte în baza anamnezei, semnelor clinice, valorilor crescute ale TSH-lui şi scăzute ale T_3 şi T_4,

proba de stimulare cu TSH negativă. Pentru determinarea cauzei, se face examen ultrasonografic, dozarea anticorpilor, etc.

Diagnosticul diferențial. Spre deosebire de hipotiroidia primară, în cea de origine centrală edemele intracelulare sunt absente sau slab pronunțate, TSH-ul scăzut, testul TSH - pozitiv, iar în cea de origine hipotalamică este pozitiv testul cu tiroliberină.

În cazul acromegaliei, pielonefritei cronice, insuficienței renale cronice diagnosticul se confirmă prin dozarea STH-lui, datele radiologice, explorarea funcției renale şi tiroidiene.

Tratamentul

Tratamentul hipotiroidiei, indifirent de forma sa clinică, este substitutiv, prin administrarea de HT.

Preparatele:

a) *l-thyroxina* (pastile de 50 şi 100 μg);

b) *triiodtironina* (pastile 100 μg);

c) *tireocomb* (T_4 70 μg + T_3 10 μg + KI 150 μg);

d) *tireotom* (T_4 40 μg + T_3 10 μg);

Tratamentul de selecție este *L -thyroxina* (convertează în T_3). Dozele vor fi adaptate în funcție de severitatea deficitului hormonal, vârsta pacientului şi prezența complicațiilor. Inițial se dau doze zilnice de 25 μg, care vor fi majorate treptat de 3-5 ori la intervale de 7-14 zile, în funcție de vârstă şi severitatea bolii, până la 50, 100, 150 μg, până ce se atinge starea de eutiroidie. Doza necesară la adult este în medie de 150-200 μg.

Criteriile compensării sunt dispariția semnelor clinice şi normalizarea TSH-lui, care se vor instala lent. Drept control pentru modelarea dozei serveşte frecvența pulsului.

Copiii sunt compensați până la atingerea eutiroidiei limită cu hipertiroidia moderată, cei adulți (fără hipertensiune arterială, ateroscleroză pronunțată) - până la eutiroidie, iar cei vârstnici - până la eutioidie limită cu hipotiroidia.

La subiecții bătrâni şi coronarieni este recomandabilă administrarea concomitentă de β-blocante, coronarodilatatoare etc. Dozele HT vor fi administrate în 2-3 prize, ultima nu mai târziu de ora 15.00.

În hipotiroidia secundară, când e necesară compensarea deficitului şi a altor hormoni tropi hipofizari, tratamentul începe cu glucocorticoizi pentru compensarea hipocorticismului, apoi se asociază L-thyroxina.

Coma hipotiroidiană

Coma hipotiroidiană reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale hipotiroidiei cu o evoluție fatală în 50% din cazuri. Poate apărea în orice formă de hipotiroidie la pacienții netratați ori compensați insuficient, de obicei, iarna. Alți factori declanșatori sunt: stresurile, infecțiile, traumele, hemoragiile, hipoglicemiile, etc. Se caracterizează prin astenie progresivă, hipotermie (30-36°C, uneori până la 24°C), stupoare, hipoventilație, comă și moarte. Mai frecvent apare la vârstnici în hipotiroidia primară. ECG - bradicardie, microvoltaj. TSH crescut, T_3, T_4 scăzut, hiponatriemie, hipoglicemie.

Tratamentul

1. Administrarea dozelor adecvate de HT. T_4 300-500 µg i/v (7 µg la kgc) sau T_3 20-40 µg i/v la 6h, apoi T_4 75-100 µg/zi.
2. *Hidrocortizon hemisuccinat* 125 µg din 6 în 6 ore sau *prednisolon*.
3. Oxigenoterapie.
4. Reîncalzirea progresivă.
5. Corectarea tulburărilor cardiovasculare.
6. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice.
7. Tratamentul bolilor intercurente (antibiotice etc.).

Hipotiroidia la gravide

Apariția sarcinii la o pacientă cu hipotiroidie netratată este rară. Cel mai frecvent sarcina survine la o hipotiroidie sub tratament substitutiv. Hipotiroidia netratată se accentuiază în timpul gravidității. Când sarcina este dusă la termen, copiii născuți de la mame hipotiroidiene, fie și netratate, sunt sănătoși (HT nu trec bariera placentară).

Tratamentul hipotiroidiei în timpul sarcinii este cel tradițional. Datorită creșterii în sarcină a proteinilor de transport, dozele de HT vor fi suplimentate cu 20%. Riscurile administrării HT în sarcină sunt practic nule. La hipotiroidienele netratate cu HT apar frecvent complicații, în special avortul spontan în trimestrele I și II, precum și nașterile premature.

5. Tiroidite - strumite

Termenul de tiroidită defineşte un proces inflamator sau infecţios apărut la un subiect cu tiroidă normală până la acel moment. Strumita semnifică un proces identic apărut pe o tiroidă anterior remaniată guşogen.

A. Tiroidita acută micriobiană

Este o afecţiune relativ rar întâlnită, provocată de flora microbiană (mai frecvent streptococică, stafilococică), în caz de otite, sinuzite, amigdalite etc. Infectarea tiroidei intervine pe cale limfogenă ori hematogenă. După forma clinică, poate fi supurativă şi nesupurativă. Debutul este brusc, cu febră 39-40°C, dureri mari la deglutiţie cu iradiere maxilară, în urechi, disfonie, tuse etc. Tabloul sanguin prezintă leucocitoză, deviere în stânga, VSH accelerată. Tiroida este mărită, uneori cu hiperemie a tegumentelor, dură, dureroasă, în cazul supurării – fluctuaţii.

Tratamentul constă în administrarea antibioticelor. În caz de supuraţie – drenaj chirurgical.

B. Tiroidita subacută (tiroidita de Quervain)

Tiroidita subacută reprezintă o inflamaţie subacută a tiroidei de origine virotică cu evoluţie, de cele mai multe ori, favorabilă.

Evoluţia bolii

Poate fi acută, cronică sau recidivantă. Se întâlneşte de 3-6 ori mai frecvent la femei în vârstă de 20-50 ani. Însoţeşte sau urmează după unele infecţii virale (gripă, mononucleoză, rugeolă etc.). Semnele clinice sunt dominate de subfebrilitate sau febră, tireotoxicoză uşoară, astenie, mărirea în volum a tiroidei cu aspect difuz sau nodular, dureri locale sau cu iradiere la distanţă (dentare, otice). Reacţia inflamatorie este însoţită de distrucţia şi degenerarea foliculilor, micşorarea substanţei coloidale. Din punct de vedere funcţional, se poate asista la o primă fază de tireotoxicoză ca urmare a distrucţiei foliculilor, urmată de o eutiroidie (normalizarea nivelului de HT), apoi o fază de hipotiroidie (parenchim tiroidian afectat) şi recuperarea funcţională prin revenirea la eutiroidie.

Explorările paraclinice: VSH accelerat, leucocitoză, deviere spre stânga. În primul stadiu T_3 şi T_4 crescuţi, TSH scăzut, iodocaptare scăzută.

Tratament

Se poate vindeca spontan în câteva săptămâni sau luni. În cazurile uşoare, se vor administra AINS (*aspirină* 3gr în zi, *diclofenac*, *brufen*, *ibuprofen*, *indometacină*). În formele medii şi severe se preferă glucocorticoizi. Tratamentul cu *prednisolon* se începe cu 30-40, uneori 50 mg/zi. Dozele de corticoizi se scad în funcţie de starea clinică. Durata tratamentului este de 1-1,5 luni, pentru a evita recidivele.

C. Tiroidita autoimună (tiroidita Hashimoto)

Tiroidita Hashimoto este o afecţiune tiroidiană autoimună însoţită de guşă, cu evoluţie în timp spre hipotiroidie. Afectează aproximativ 10-12% din populaţie, raportul femei/bărbaţi fiind de 10-15:1. Incidenţa maximă este între 30 şi 50 ani, dar se constată frecvent şi la adolescenţii de 11-14 ani. Se asociază frecvent cu alte afecţiuni autoimune (diabet insulinodependent, vitiligo, anemia Biermer, lupus, miastenie etc.).

În funcţie de dimensiunile tiroidei, se disting forma hipertrofică şi atrofică. Afectrea ţesutului tiroidian implică mecanisme imune, umorale şi mediate celular, interesând anticorpii antitireoglobulină, antiperoxidază, antireceptor TSH şi celule T autoreactiv activate. Există o predispoziţie genetică cu implicarea antigenelor de histocompatibilitate HLA-B8, HLA-DR3 şi HLA-DR5. Forma hipertrofică poate fi asociată cu HLA-DR5, iar cea atrofică cu HLA-DR3 şi HLA-B8.

Tabloul clinic

La început este foarte sărac. Unicul semn pentru început este doar majorarea moderată a tiroidei în forma hipertrofică. Pe măsura evoluţiei bolii, intervine distrucţia autoimună a parenchimului tiroidian, scade biosinteza şi excreţia HT, creşte nivelul TSH-lui, însoţită de hiperplazia şi hipertrofia epiteliului tiroidian, urmat în continuare de scăderea rezervelor tiroidei şi instalarea hipotiroidiei. Din punct de vedere funcţional, se notează eutiroidia în 80% de cazuri, hipotiroidia în 15% şi hipertiroidia în 5% (desemnată cu termenul de haşitoxicoză).

Diagnosticul se pune în baza tabloului clinic, dozărilor hormonale şi titrului anticorpilor.

Tratamentul

Tratament specific în tiroidita autoimună nu există. Corticoterapia este ineficientă în caz de proces autoimun. În haşitoxicoză se administrează β-blocante, antitiroidienele de sinteză nu sunt indicate, în formele de hipotiroidie - HT după schemele expuse.

Tratamentul chirurgical este indicat doar în fenomene compresive sau în caz de dubii diagnostice.

D. Tiroidita fibroasă (tiroidita Riedel)

Este o afecţiune rar întâlnită, în majoritatea cazurilor înregistrându-se la vârsta de 40-60 ani. Se manifestă prin creşterea difuză a tiroidei, parenchimul căreia este substituit de ţesut fibros şi celule plasmatice. Guşa interesează atât tiroida, cât şi elementele extratiroidiene, concreşte cu capsula tiroidiană şi cu ţesuturile adiacente şi are o consistenţă dură, lemnoasă. Semnele de compresiune sunt dominante: dispnee, disfonie, disfagie, tuse, obstrucţia vaselor sanguine. De regulă, bolnavii sunt eutiroidieni, mai rar hipotiroidieni. Patogenia bolii rămâne necunoscută. Tratamentul este chirurgical, cu substituţia ulterioară cu hormoni tiroidieni.

6. Guşa endemică

Este o afecţiune manifestată prin creşterea progresivă a tiroidei cu incidenţă de peste 10% din populaţie, determinată de deficitul de iod în sol şi localizată în anumite zone geografice. Frecvent se întâlneşte în zonele muntoase, pe malurile abrupte ale râurilor, unde apele de ploaie spală iodul din sol.

Patogenia. Fiziologic fiecare subiect necesită 150-200 μg de iod pe zi. Deficitul de iod duce la scăderea biosintezei şi secreţiei de HT, care prin feed-back pozitiv va spori secreţia tiroliberinei şi TSH-lui şi respectiv hiperplazia, hipertrofia tiroidiană cu restabilirea nivelului de T_3 şi T_4 prin creşterea iodocaptării şi biosintezei.

Gravitatea endemiei este direct proporţională cu deficitul de iod în sol şi se evaluiază după următoarele criterii:

1. Incidenţa creşterii volumului tiroidian de gradele I-V printre populaţia zonei endemice.
2. Incidenţa nodulilor tiroidieni.

3. Indicele Lentz-Bauer (raportul bărbaţi/femei). Cu cât acest indice se apropie mai mult de 1:1, cu atât endemia e mai gravă.
4. Prezenţa guşii la animalele domestice.
5. Incidenţa hipotiroidiei şi cretinismului.

Examenul paraclinic cuprinde ecografie, determinarea profilului tiroidian (T_3, T_4, TSH), uneori a radioiodocaptării, iodului urinar şi iodului în sol.

Profilaxia constă în:

1. Profilaxia în masă cu sare iodată (25gr de KI la tona de sare de bucătărie).
2. Profilaxia în grup: se administrează antistrumină ori KI câte 1 pastilă de 2 ori pe săptămână femeilor gravide şi celor care alăptează, o pastilă la şcolari, şi $^1/_2$ pastilă la preşcolari.
3. Iodurarea produselor de panificaţie.
4. Folosirea sării iodate în alimentaţia animalelor.

Tratamentul depinde de volumul tiroidian şi manifestările clinice. În cazul ineficienţei măsurilor profilactice, se administrează câte 200 μg de iod în zi sau în combinaţie de iod şi tiroxină (iodthyrox), ori numai tiroxină pe o durată stabilită în mod individual, ori substituţie hormonală pe viaţă.

7. Guşa sporadică

Este o afecţiune manifestată prin creşterea volumului tiroidian la subiecţii aflaţi în afara zonelor deficitare în iod. În majoritatea cazurilor, are o evoluţie benignă. Se întâlneşte mai frecvent la femei şi pare a avea un caracter familial. În patogenie este implicat nu deficitul de iod, ci mai curând incapaciatea tiroidei de a capta şi utiliza acest iod, fie prin predispoziţie ereditară, ori prezenţa anumitor factori care incomodează utilizarea iodurilor, cum ar fi anumite microelemente (fluor, litiu, calciu, etc.), substanţe strumigene ca tiocianatele, prezente în cantităţi mari în anumite alimente (varză, ridiche, soie etc.), derivaţii tioureici, alimentaţia săracă în vitamine, etc.

8. Guşa nodulară

Frecvenţa nodulilor tiroidieni este mare şi reprezintă 4-7% din populaţia matură. În majoritatea lor sunt eutiroidieni, cu o evoluţie benignă, sexul feminin fiind mai predispus. Prezenţa unui nodul solitar la un bărbat, în special la un copil, va trezi momentan suspiciuni. În incidenţa nodulilor

tiroidieni are importanţă şi predispoziţia familială. Frecvenţa nodulilor tiroidieni este mai mare în zonele ioddeficitare. Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Deficitul nesemnificativ de iod duce la creşterea moderată a TSH-lui, sub influenţa îndelungată a căruia se instalează hiperplazia tiroidiană, iar pe parcurs – nodul tiroidian. O anumită importanţă o au conţinutul redus de strumigene în alimentaţie şi factorul autoimun.

Examenul paraclinic. Profilul hormonal tiroidian este normal, scintigrafic, se depistează, de regulă, noduli "reci", ecografic – elemente de benignitate (componentă importantă, chistică, calcificări periferice, textură hiperecoică), puncţia cu ac subţire arată lipsa elementelor de malignizare.

Tratamentul nodulilor tiroidieni depinde de etiologia, volumul, consistenţa şi viteza de creştere a acestora şi constă în: supraveghere, terapie supresivă cu T_4, tratament chirurgical, terapii non-convenţionale (sclerozarea chisturilor şi necrotizarea nodulilor cu etanol).

9. Cancerul tiroidian

Este forma cea mai frecventă de cancer endocrin. Mai afectate sunt persoanele între 20 şi 60 de ani, dar poate fi întâlnit şi la copii, bătrâni. Cancerul diferenţiat este mai frecvent la indivizii cu vârste între 30 şi 50 de ani, cel nediferenţiat între 50 şi 70 de ani. Incidenţa creşte o dată cu vârsta. *După frecvenţa diferitelor forme, cancerul tiroidian se repartizează* în felul următor: papilar – 76%, folicular – 14%, medular – 6%, nediferenţiat şi anaplastic – 4%. În ceea ce priveşte agresivitatea cancerelor tiroidiene, ea variază de la un comportament benign în formele diferenţiate până la o agresivitate crescută în cele nediferenţiate. Cât priveşte factorii etiologici, se fac referiri la stimularea cronică prin TSH, deficitul sau excesul de iod, iradierea externă a gâtului, iod radioactiv, oncogene, tiroidită.

Creşterea de 10-15 ori a incidenţei cancerului tiroidian după accidentul de la Cernobâl este concludentă în această privinţă.

Cancerul papilar

Este cea mai frecventă formă de cancer tiroidian. Raportul femei/bărbaţi este de 3/1. Se manifestă prin apariţia unui nodul solitar în tiroidă, mai ales în cazul bărbaţilor şi copiilor. Diagnosticul se bazează pe puncţia

cu ac subţire (celule atipice), examenul ecografic (noduli hipoecogeni, solizi sau semichistici), scintigrafic – noduli "reci".

Evoluţia este foarte lentă. Extensia se face prin metastazare intraglandulară, apoi limfatică, regională în ţesuturile adiacente, ori la distanţă în plămâni şi oase.

Cancerul folicular

Reprezintă un nodul tiroidian de dimensiuni mai mari (1-2 cm în diametru). Se întâlneşte la adulţi şi vârstnici, mai frecvent la femei.

Diagnosticul uneori este dificil din cauza lipsei criteriilor evidente de malignitate. Nodulii pot fi hipo- sau izocaptori de I^{131}, producători de T_3 şi T_4, de regulă hipoecogeni. Metastazarea se produce lent, uneori pe parcursul a 10-15 ani, pe cale hematogenă şi limfogenă, în ţesuturile regionale şi la distanţă – plămâni, ficat, oase. Evoluţia este ceva mai agresivă.

Cancerul medular

Este o formă de cancer mult mai agresivă, mai rapid metastazează în ganglionii limfatici, trahee, muşchi, mai rar în plămâni, organele interne. Provine din celulele parafoliculare C. Pe lângă calcitonină, pot secreta somatostatină, prostaglandine, serotonină, histamină, ACTH, STH etc.

Cancerul medular se poate asocia cu adenoame a medulo-şi corticosuprarenalelor, paratiroidelor, fiind denumit *sindrom MEN* (multiple endocrine neoplazie).

Tratamentul cancerului tiroidian

Mijloacele terapeutice constau în tireoiodectomie, iradiere, radioioterapie, chimioterapie, tratament substitutiv.

Volumul operator depinde de forma de cancer, stadiul evolutiv şi variază de la lob-istmoectomie până la tireoiodectomie totală cu tratament substitutiv ulterior. Radioiodoterapia se va aplica în cazul când nodulii ori focarele metastatice captează I^{131}.

Prognosticul este favorabil în cancerul papilar şi folicular mic, neinvaziv, cu tratament şi supraveghere corectă.

Prelegerea 8

PARATIROIDELE

Paratiroidele au fost semnalate pentru prima dată la om de *Wirhov* în 1863. Anatomic au fost studiate de *Sandstrom* în 1880. Mai târziu, în 1893, *Gley și Muso* au descoperit proprietățile lor endocrine – secreția hormonului paratiroidian.

Anatomie. Aproximativ 90% dintre oameni au 4 paratiroide: 2 superioare, așezate la limita inferioară a cartilajului cricoid, și 2 inferioare, așezate la polul inferior al lobilor tiroidieni. Toate cele 4 glande sunt situate pe fața posterioară a glandei tiroide în afara capsulei tiroidiene.

La 10% din indivizi se întâlnesc 10-12 glande paratiroide. Cele inferioare pot fi localizate ectopic în tiroidă, timus, în mediastinul anterior și posterior, în pericard, în țesutul conjunctiv de la baza gâtului.

Paratiroidele sunt formațiuni eliptice, de culoare cafeniu-gălbuie, cu dimensiuni medii 6/3/0,5-2 mm și greutatea totală de 0,05 – 0,5g.

Histologic sunt formate din cordoane celulare separate de țesut conjunctiv și sinusoide vasculare. Se disting 2 tipuri de celule:

1. Celule principale, denumite "clare" din cauza palidității protoplasmei bogate în glicogen, care predomină până la pubertate și secretă hormonul paratiroidian – PTH.
2. Celule oxifile, sărace în glicogen. Predomină după pubertate și par a fi celule secretorii în faza de repaus.

Paratiroidele secretă un singur hormon – parathormonul (PTH), care de rând cu calcitonina și vitamina D reglează homeostaza calciului în organism. Structura PTH nu este complet descifrată. Este o polipeptidă formată din 84 de aminoacizi, primii 34 determinând proprietățile lui biologice.

Calcitonina manifestă acțiune antagonistă PTH și anume:

- inhibă osteoliza indusă de PTH și vitamina D;
- favorizează formarea de os nou și depunerea de Ca și P la nivelul osului și, deci, scade calciemia și fosforemia;

- la nivel renal, în doze farmacologice, crește eliminarea de Ca, P, Na, K, urați.

Reglarea. Creşterea calciemiei stimulează eliberarea calcitoninei, însă dacă hipercalciemia persistă timp îndelungat, celulele parafoliculare se epuizează destul de repede și secreția de tireocalcitonină încetează.

Parathormonul își manifestă acțiunea la nivelul a 3 receptori: intestinul subțire, os, rinichi.

1. La nivelul intestinului subțire controlează indirect absorbția activă a Ca la nivelul duodenului și primei treimi a jejunului. Pentru această acțiune este necesară prezența produsului activ al vit. D – 1,25 dihidroxicolecalciferol, care se formează printr-o dublă hidroxilare a vit. D la nivelul rinichiului, acest proces fiind stimulat de PTH. 1,25 dihidroxicolecalciferolul favorizează sinteza unei proteine specifice în celula intestinală, denumită proteina calcipexă, care are misiunea de a transporta activ Ca prin membrana celulelor mucoasei intestinale. Formarea metabolitului activ al vit. D se realizează printr-un mecanism de feed-back negativ și anume: când calciemia scade se eliberează PTH, iar acesta stimulează dubla hidroxilare a vit. D. Creşterea calciemiei inhibă acest proces

2. La nivelul osului stimulează osteocitele, care determină o demineralizare rapidă (osteoliza osteocitară) din care rezultă o creștere a calciemiei. Osteoclastul nu are receptor PTH și totuși, la creșterea concentrației de PTH, are loc activarea lui. Acest efect al PTH-ului este mediat de osteoblast, care fiind stimulat de PTH, secretă IGF-1 și citokine ce stimulează lent și îndelungat osteoclastele. Osteoclastele activate sintetizează în cantități sporite colagenaza și alți fermenți proteolitici care produc resorbția atât a mineralelor osoase, cât și a matriței colagene, ceea ce duce la creșterea hidroxiprolinei serice și urinare și a acizilor sialici.

3. La nivelul rinichiului:

- crește reabsorbția Ca la nivelul tubului renal distal în prezența obligatorie a metabolitului activ al vit. D, deci micșorează excreția Ca cu urina. Însă în hipersecreții îndelungate de PTH, hipercalciemia depășește pragul renal al Ca și apare hipercalciuria;

- scade reabsorbția P la nivelul tubului renal proximal și, deci, micșorează nivelul P în sânge;

- micşorează eliminarea renală a Mg, a ionilor de hidrogen, crescând pierderea bicarbonaţilor, Na, K prin ce se explică reacţia alcalină a urinei şi acidoza sanguină în hiperparatireoidism;

- stimulează dubla hidroxilare a vitaminei D cu formarea metabolitului ei activ 1,25 dihidroxicolecalciferol.

Reglarea. Secreţia de PTH este în raport cu nivelul Ca ionizat din plasmă. Hipocalciemia stimulează secreţia PTH-ului, care prin efectul osteolitic creşte calciemia, aceasta la rândul ei inhibă secreţia de PTH. Rolul P în reglarea funcţiei paratiroidelor în stare normală este modest.

Homeostaza şi metabolismul calciului

Calciemia este una din constantele biologice ale organismului de o stabilitate remarcabilă, reglată de PTH, vitamina D, calcitonină şi alte sisteme. Calciemia normală este de de 2,25-2,5 mmoli/l, iar fracţia fiziologic activă - calciul ionizat Ca^{++} este de 1,2 mmoli/l. Hipocalciemia este definită ca o scădere a Ca plasmatic total sub 2,0 mmoli/l, şi în aceste situaţii se stimulează eliberarea PTH-ului.

Concentraţia P neorganic este de 1,13 mmoli/l, fracţia ionizată este de 0,61 mmolo/l.

Un adult dispune de peste 1 kg de Ca, din care 99% se găseşte în os sub formă de hidroxiapatită şi numai 1% în ţesuturile moi şi lichidele extracelulare. Aportul de Ca este asigurat prin alimentaţie şi constituie aproximativ 1g în zi.

Absorbţia Ca se face în duoden şi în treimea superioară a jejunului şi este favorizată de mediul acid, metabolitul activ al vit. D prin proteina calcipexă, de predominarea Ca în alimentaţie şi carenţa de Mg, iar din hormoni - de PTH, STH, androgeni, estrogeni şi sterioizii anabolizanţi.

Absorbţia Ca este diminuată de anaciditate, carenţa vitaminei D, exces de fosfor, de acizi graşi în alimentaţie, iar din hormoni - de glucocorticoizi şi hormonii tiroidieni.

Rolul calciului în organism

1. Inhibă exitabilitatea neuromusculară.
2. Favorizează etapele coagulării sanguine activând factorii VII, IX şi X.
3. Are rol în contracţia musculară, în permeabilitatea de membrană şi respiraţia mitocondrială.
4. Are rol important în mineralizarea osului etc.

Patologia paratiroidelor

Se manifesta fie prin insuficienţă paratiroidiană-hipoparatiroidie sau tetanie, fie prin hiperfuncţia paratiroidiană-hiperparatiroidie.

Clasificarea hiperparatiroidismului

I. Hiperparatiroidism primar

Etiologie

1. Adenom (e) paratiroidian hipersecretant (frecvent).
2. Hiperplazia paratiroidiană difuză (1%).
3. Carcinomul paratiroidian (5%).
4. Neoplazia endocrină multiplă tip I (s-mul Verner).
5. Neoplazia endocrină multiplă tip II (s-mul Sippl).

Formele clinice

1. Visceropatică cu afectarea predominantă a rinichilor, aparatului digestiv, sistemului nervos.
2. Osoasă.
3. Mixtă.

II. Hiperparatiroidism secundar

Secreţie excesivă de PTH stimulată de hipocalciemie, care poate fi de origine renală (tubulopatii, rahitismul renal), intestinală sau alte cauze.

III. Hiperparatiroidism terţiar

Prezintă formarea de adenom(e) paratiroidian ca consecinţă a stimulării îndelungate a paratiroidelor în hiperparatiroidismul secundar netratat.

IV. Pseudohiperparatiroiodism

Secreţie ectopica tumorală de PTH.

I. Hiperparatiriodismul primar (boala Recklinghausen, osteita fibrochistică)

Este o afecţiune determinată de secreţia excesivă şi autonomă de PTH de către una sau mai multe glande paratiroide, caracterizată prin hipercalciemie, care conduce la modificări patologice în oase şi rinichi. Boala predomină la femeile de toate vârstele, dar mai frecvent la cele de 35 de ani.

Patogenie. Funcţionarea autonomă a unui adenom paratiroidian sau al glandelor hiperplaziate face să se secrete cantităţi mari de PTH independent de creşterea calciemiei. Excesul de PTH conduce la demineralizarea atât a matriţei calcificate, cât şi a celei colagene cu mobilizarea Ca şi P in sânge. Sărăcirea osului în Ca şi P determină restructurarea lui chistică, înlocuirea ţesutului osos cu cel fibros, ceea ce duce la înmuierea, deformarea şi fractura osului. La nivel renal, creşterea PTH inhibă reabsorbţia tubulară a fosfaţilor şi sporeşte reabsorbţia calciului, care creşte şi mai mult calciemia. Hipercalciemia micşorează excitabilitatea neuromusculară cu dezvoltarea hipotoniei musculare, si, depăşind pragul renal pentru Ca, conduce la hipercalciurie cu inhibiţia efectului vasopresinei la nivelul tubilor renali distali cu instalarea poliuriei şi polidipsiei. Concentraţia crescută de Ca în sânge şi urină favorizează instalarea nefrocalculozei şi nefrocalcinozei cu dezvoltarea patologiei renale severe.

Tabloul clinic. Debutul bolii este insiduos şi devine evident după ani de evoluţie latentă. Bolnavii acuză astenie, fatigabilitate, depresie psihică şi scădere în greutate. În perioada de stare, acuzele se accentuează şi pe acest fundal apar semnele caracteristice bolii:

- osalgii difuze sau localizate mai ales la nivelul segmentelor supuse presiunii (membrelor inferioare, pelvisului, rahisului);
- se clatină şi cad dinţii aparent sănătoşi;
- apar tumefieri osoase cu dimensiuni de la o alună pană la un pumn care afectează oasele lungi, maxilarul, oasele late ale pelvisului, craniul;
- fracturi osoase care apar la solicitări minime, nu se manifesta zgomotos pe fundalul unei dureri preexistente, evoluează lent cu calus vicios şi frecvent cu pseudoartroze;
- bolnavii acuză inapetenţă, greţuri şi vărsături, dureri abdominale, constipaţii, poliurie, polidipsie, scădere ponderală (10-15 kg timp de 3-6 luni), colice renale.

Examenul obiectiv. De obicei, nutriție scăzută. Tegumentele sunt uscate, de culoare cenușiu-pământie. Ca urmare a osteoporozei, la nivelul coloanei vertebrale și incurbațiilor membrelor, se reduce talia, uneori până la 15 - 20 cm. Mersul devine șchiopătat, apoi balansat, târât și în final bolnavul este incapabil să coboare din pat. Se determină cifoze, scolioze, lordoze, deformații ale grilajului costal, tumefieri osoase de diferit volum și localizare, calusuri vicioase, pseudoartroze. În prezența de chisturi, la percuția craniului se determină un sunet timpanic de "harbuz copt".

La nivelul *sistemului cardiovasular:* tahicardie sau bradicardie, tulburări de ritm, posibil stop cardiac. Hipercalciemia crește sensibilitatea miocardului la digitalice. ECG: segment ST scurtat și consecutiv interval Q-T redus.

Manifestări digestive: concomitent cu manifestările dispeptice, apar dureri abdominale difuze, uneori melene prin ulcere gastrice sau duodenale, care se asociază frecvent, sunt recidivante și evoluează cu o aciditate foarte crescută. Se pot asocia pancreatita, pancreocalculoza și pancreocalcinoza, colecistita calculoasă.

Manifestări renale: apar precoce și sunt permanente. Dintre acestea menționăm poliuria hipostenurică, până la 5 l/24 ore, însoțită de polidipsie; hipercalciemie prelungită care determină litiaza renală (76% cazuri), uni- sau bilaterală, cu calculi de mărime diferită, mai caracteristici fiind cei coraliformi, care recidivează rapid după intervenția chirurgicală. Hipercalciemia induce și leziuni renale ireversibile prin depunerea de calciu în interstițiul renal (nefrocalcinoză), care se observă radiologic la 10% din pacienți, însă histologic este prezentă la toți pacienții. În stările mai avansate, se dezvoltă insuficiența renală cronică cu prognostic nefavorabil.

Manifestări neuropsihice. Slăbiciune și dureri în mușchii scheletali, care apar precoce, scăderea reflexelor osteotendinoase. Scăderea memoriei, stări depresive, fobii, mai rar excitații.

Hiperparatiroidismul cronic poate lua o evoluție acută cu dezvoltarea crizei paratiroidiene. Are debut acut cu febră până la 40^0, grețuri, vomă incoercibilă, anorexie, dureri spastice abdominale, hipotonie musculară severă, poliurie, apoi oligurie, anurie, posibil comă uremică, tromboză renală. Brusc crește nivelul calciemiei peste 3,49 – 3,99 mmol/l care se asociază cu oboseală, letargie, confuzie, delirium, psihoze, stupor, comă. La

o creştere severă a calciemiei (>4,99 mmoli/l), se inhibă SNC cu scăderea funcţiei centrilor respiratori şi vasomotori şi dezvoltarea şocului ireversibil. Hipercalciemia severă se asociază cu hemoragii gastrointestinale severe, tromboze ale arterelor magistrale, insuficienţa cardiovasculară acută, edem sau infarct pulmonar.

Prognosticul este nefavorabil, circa 60% din bolnavi decedează.

Diagnostic de laborator

A. Precizarea hiperparatiroidismului:

1. Creşterea calciemiei este definitorie (>3,0 mmoli/l).
2. Creşterea calciuriei (N 200-240 mg/24 ore).
3. Hipofosfatemie evidentă.
4. Hiperfosfaturie.
5. Hidroxiprolina urinară permanent crescută.
6. Fosfatază alcalină crescută la pacienţii cu leziuni osoase semnificative.
7. Acidoză metabolică (hipercloremie).
8. Dozarea radioimunometrică (cu 2 anticorpi) a PTH este mult mai informativă şi demonstrează valori anormal crescute pentru calciemie (de 8-12 ori mai mari decât cele normale).
9. ECG: scurtarea intervalului O-T.
10. Analiza generală a urinei: reacţie alcalină, densitatea < 1005.

B. Vizualizarea paratiroidelor (examenul topografic):

1. Radiografia cervico-mediastinală +examen baritat evidenţiază deplasarea traheei, modificări esofagiene în caz de adenom cu dimensiuni de 1-2 cm.
2. Ecografia şi tomografia computerizată localizează un adenom paratiroidian în 50% din cazuri. RMN pare a fi metoda cea mai specifică şi sensibilă.
3. Scintigrafia de substracţie cu Thaliu-Techneţiu şi scintigrafia cu Seleniu-metionină au o specificitate mai mare decât CT în detecţia unei tumori de paratiroidă, dar sunt mai puţin sensibile.
4. Cateterizarea venoasă selectivă cu dozarea PTH.

C. Explorari dinamice. Testul la glucocorticoizi. Se face pentru a diferenţia hipercalciemia hiperparatiroidiană de hipercalciemiile de altă origine. Se administrează *prednisolon* 30 mg per os 5 zile cu determinarea

Ca plasmatic pană şi după probă. În mod normal, după administrarea glucocorticoizilor calciemia scade. În hiperparatireodism aceasta nu antrenează nici o modificare.

D. Aspecte radiologice caracteristice:

- resorbţii subperiostale (falange proximale, porţiunea distală a claviculelor);
- subţierea corticalei şi lărgirea canalului medular;
- pierderea laminei dure în jurul dinţilor;
- craniul are aspect fin granulos ca "mâncat de molii", ulterior "sare si piper";
- pe fundalul osteoporozei apar chisturi unice sau multiple şi "tumori brune", pot apare în cortexul subperiostal al oaselor lungi, în crestele iliace;
- calculi unici sau multipli, frecvent coraliformi la nivelul rinichilor, nefrocalcinoză.

Diagnosticul diferenţial reprezintă diagnosticul etiologic al hipercalciemiei. Dacă PTH este crescut, atunci hiperparatiriodismul primar sau secundar este cel mai probabil diagnostic. Pentru diferenţierea unei secreţii paraneoplazice de PTH, se face cateterizarea selectivă cu dozare regională a PTH, evidenţierea tumorii în afara paratiroidelor. Dacă PTH-ul este scăzut, diagnosticul de hiperparatiroidism este exclus.

Tratamentul hiperparatiroidismului primar

Obiectivele şi metodele de realizare

Obiective: restabilirea echilibrului fosfocalcic şi îndepărtarea cauzei, prevenirea fracturilor şi a complicaţiilor cronice.

Metoda terapeutică de bază este cea chirurgicală. Se face explorare chirurgicală cervicală, cu înlăturarea adenomului paratiroidian sau a 31/2 din a patra paratiroidă, dacă diagnosticul histologic intraoperator este de hiperplazie paratiroidiană. Postoperator poate apărea hipocalciemia tranzitorie sau permanentă.

Tratamentul medicamentos este aplicat în hiperparatiroidismul asimptomatic, în pregătirea preoperatorie, în criza paratiroidiană ca terapie de urgenţă.

1. **Forţarea calciurezei:** se administrează ser fiziologic 2 - 3 l i/v + furosemid 40 mg i/v 4-6 ori în zi (numai după o hidratare corespunzătoare), cu scopul de a obţine o diureză de 3 l/zi. Diureticele tiazidice

reţin excreţia de Ca şi deci nu vor fi folosite. Se monitorizează K şi ECG pentru a evita hipokaliemia şi alte tulburări electrolitice.

2. **Glucocorticoizi:** *sol. hidrocortizoni* 100 mg i/v pe sol. fiziologică repetat la 4 - 6 ore;
3. *Mithramycină,* agent antineoplazic ce scade calciemia prin inhibarea resorbţiei osoase osteoclastice.
4. *EDTA*-chelatori de Ca i/v.
5. *Calcitonina* scade calciemia prin inhibarea resorbţiei osoase, depozitează Ca în os. Se administrează calcitrină 4-8 UI/kg corp, i/m sau s/c fiecare 6-12 ore.

Prognosticul depinde de timpul depistării şi tratamentul precoce, precum şi de forma clinică a maladiei; fiind mai favorabil în forma osoasă după tratament chirurgical şi nefavorabil în forma visceropatică.

Fără tratament, după 10 ani de evoluţie a bolii bolnavul întră în marasm fiziologic: nu se poate alimenta şi devine imobilizat din cauza amiotrofiei, fracturilor, pseudoartrozelor, consolidărilor vicioase ale fracturilor. Exitusul survine prin interesarea unui organ vital - rinichi, cord, sistem digestiv sau SNC.

Hipoparatiroidia

Hipoparatiroidia este o afecţiune determinată de insuficienţa secreţiei de parathormon care condiţionează scăderea calciului plasmatic şi se manifestă prin accese de tetanie.

Cauze ale hipoparatiroidismului pot fi:

1. Hipoplazia congenitală a paratiroidelor, sindromul Di George.
2. Afectare autoimună izolată sau în contextul deficienţei pluriglandulare autoimune.
3. Postoperator – înlăturarea paratiroidelor sau dereglarea circulaţiei sanguine şi enervaţiei.
4. Postradioterapeutică.
5. Hemoragii (ictus sau infarct al paratiroidelor).
6. Infiltrarea glandelor paratiroide.
7. Leziuni infecţioase ale paratiroidelor.

Patogenie Deficitul de PTH induce o scădere a calciului plasmatic, iar aceasta la rândul ei determină o hiperexcitabilitate neuromusculară,

senzitiv-senzorială, vegetativă şi a cortexului cerebral, care anticipează spasmele musculare şi crizele tetanice.

Manifestările clinice. După evoluţia clinică, deosebim tetanie acută, cronică şi latentă.

Manifestările tetaniei acute sunt cele mai caracteristice şi crează tabloul clinic al tetaniei. Criza de tetanie survine spontan sau este provocată fie prin excitare mecanică sau acustică, fie prin hiperventilare. Începe brusc sau cu prodrom. Bolnavii acuză amorţeli, arsuri, furnicături la extremităţi şi perioral (manifestări senzitive), care sunt urmate de fasciculaţii musculare, apoi de spasme tonice dureroase care interesează grupe simetrice de muşchi, preponderent muşchii flexori. În cazuri grave apar convulsii generalizate tonico-clonice, care pot cuprinde toată musculatura striată şi netedă. Concomitent cu manifestările motorii pot apărea şi manifestări vegetative sub formă de spasme viscerale şi vasculare.

În criză apar:

- contracturi dureroase la nivelul musculaturii scheletice: spasmul carpal ("mână de mamoş"), spasmul pedal ("picior în equin"), spasmul facial ("răs sardonic", "bot de ştiucă"), spasmul muşchilor maseterici – trism, spasme ale muşchilor intercostali, spasm diafragmatic (tulburări respiratorii), opistotonus;
- spasme ale musculaturii netede: bronhospasm (dispnee inspiratorie), laringospasm (stridor laringian, senzaţie de sufocare, cianoză, risc de moarte subită la sugar), spasm esofagian (dereglări de glutiţie), spasm gastric dureros (simulează boala ulceroasă, stomac cu imagine radiologică în clepsidră), spasm al veziculii biliare (colică biliară), al vezicii urinare (dizurie), spasme intestinale (colici violente, diaree sau constipaţii);
- simptome psihice: anxietate cu senzaţie de moarte iminentă, agitaţie, halucinaţii, psihoze.

Pe parcursul crizei, pacientul rămâne conştient.

Convulsiile sunt foarte dureroase, iar accesele pot dura de la câteva minute până la câteva ore. În forma uşoară, crizele de tetanie apar rar, 1-2 ori pe săptămână, şi durează câteva minute. În forma gravă, crizele sunt frecvente, câteva pe zi, uneori cu o durată de până la câteva ore şi pot fi declanşate de excitanţi externi.

Tetania cronică. Tabloul clinic este dominat de tulburări trofice:
- pielea este uscată, adesea sunt prezente candidoza cutaneomucoasă, dermatitele, eczemele;
- părul este subţire, rar, uscat;
- unghiile sunt striate, friabile, cu leuconichie;
- dinţii cu alterări ale dentinei (aspect gălbui, striat, erodat), carii multiple;
- ochii în 10 – 50 % de cazuri sunt afectaţi de cataractă endocrină – subcapsulară anterioară şi/sau posterioară;
- calcificări anormale – calcificarea ganglionilor bazali pe radiograma craniului.

Tetania latentă impune căutarea semnelor obiective pentru confirmarea diagnosticului. Semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară se evidenţiază prin metode mecanice, electrice:

- *Semnul Chvostek*: percuţie la ½ distanţei tragus-comisura bucală. În funcţe de deficitul de Ca, răspunsul se va produce gradat:
  - gradul I – contracţia buzei superioare de partea percutată;
  - gradul II – antrenarea în contracţie şi a aripei nasului;
  - gradul III – se contractă întreg hemifaciesul de partea percutată;
  - gradul IV – contracţia unor grupe musculare a hemifaciesului contralateral.

Gradele III şi IV pot fi corelate unui deficit marcat al calciului.

- *Semnul Trousseau* – compresiunea arterei humerale timp de 3 – 4 minute cu un garou sau cu manşeta tensiometrului, la o presiune manometrică de 200 mmHg produce, în condiţii patologice, spasmul carpal – "mână de mamoş".
- *Testul hiperpneei provocate*: ventilaţie amplă şi forţată timp de 3 minute produce alcaloză cu scăderea Ca^{++} şi poate declanşa o criză generalizată sau sensibilizează semnul Trousseau.
- *Semnul Weiss* este pozitiv dacă percuţia în unghiul extern al ochiului este urmată de o contracţie scurtă a orbicularului pleoapei superioare.
- *Semnul Schlesinger* – flexia pasivă a membrului în articulaţia coxofemurală, cea a genunchiului fiind în extensie, produce o contracţie spastică a muşchilor femurali şi supinaţia labei piciorului.

Diagnosticul formei manifeste a hipoparatiroidiei nu este dificil şi se confirmă prin:

- anamneză;
- prezența hiperexcitabilității neuromusculare cu crize de tetanie;
- explorare paraclinică:
  - scăderea calciemiei și Ca^{++} la mai multe explorări succesive.
  - creșterea fosforemiei.
  - calciurie scăzută.
  - PTH seric scăzut sau nedozabil.
  - ECG - alungirea segmentului QT.

Tratamentul

Indicațiile terapeutice se adresează tetaniei acute și tetaniei cronice.

Tetania acută

- Se administrează intravenos lent soluție de 10% de *clorură de calciu* sau *calciu gluconat*. Doza depinde de gravitatea accesului de tetanie și constituie 10 – 50 ml (mai frecvent 10 – 20 ml). Criza trebuie să se rezolve în timpul administrării preparatului. Dacă efectul injectării i/v a calciului este de scurtă durată, se recomandă perfuzia i/v a soluției de calciu gluconat, în doză de 15-20 mg calciu la 1 kg masă corp în soluție de glucoză de 5% în decurs de 4-6 ore.
- Se administrează *paratiroidin* - extract din paratiroidele bovinelor, în doză de 40 – 100 UN (2-5 ml) intramuscular. Efectul apare după 2-3 ore de la administrare și durează 24 ore. Terapia de întreținere cu parathormon este limitată deoarece în administrarea lui îndelungată se produc anticorpi și se dezvoltă rezistența.
- Se administrează concomitent 5-10 mg *diazepam* intramuscular, repetat eventual la 6-12 ore. Diazepamul are efect rapid sedativ, anxiolitic, miorelaxant și anticonvulsivant.

Tetania cronică

Tratamentul de intreținere are ca obiectiv menținerea calciemiei la valori normale, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor. Se indică regim alimentar sărac în fosfor și bogat în calciu (lapte, brânzeturi, legume). Baza tratamentului este administrarea de calciu oral împreună cu vitamina D, pentru a determina creșterea absorbției intestinale de Ca. Se administrează calciu oral sub formă de săruri (calciu gluconat, calciu lactat 1 g/zi la adult și 1,5 g/zi la copii, gravide, perioada de alăptare) la începutul tratamentului și în perioadele de acutizări ale simptomatologiei. Cu excepția acestor situații, un aport alimentar bine controlat poate asigura necesarul

de calciu în prezența unor doze adecvate de vitamina D. Vitaminele D_2, D_3 (AT-10, tahistin) se indică 1-2 mg fiecare 6 ore în perioada acută și câte 0,5 –2 mg/zi ca doză de întreținere.

Calciemia se va doza inițial săptămânal până se va stabili doza adecvată, apoi trimestrial împreună cu fosforemia și magneziemia, pentru a preveni supradozarea, care duce la hipercalciemie, cu clinica caracteristică, și nefrocalcinoză. Pentru a forma depozit de calciu în organism, se efectuează alotransplant osos conservat.

Se recomandă cure heliomarine, expunerea la soare sau la raze ultraviolete cu lampa de Quarț (stimularea biosintezei vitaminei D). Disconfortul produs de hiperexcitabilitatea neuromusculară și simptomatologia neuropsihică necesită asocierea unei medicații sedative și psihotrope.

Capacitatea de muncă în forma de tetanie latentă și fără crize este parțial păstrată, cu unele limitări. Este contraindicată munca legată de factori mecanici, termici și electrici, munca la înălțime, lângă mecanismele ce se mișcă, în transport. Este necesar de a evita implicațiile emoționale, efortul intelectual și fizic prelungit.

Bolnavii cu crize frecvente de tetanie sunt invalizi de muncă de gradul II.

Prelegerea 9

SUPRARENALELE (I)

Scurt istoric. 1550 – *Leonardo da Vinci* a desenat pentru prima dată suprarenalele fără a le denumi.

1563 - *Bartolomeo Eustachius* face prima descriere anatomică a suprarenalelor.

1856 - *Brown Sequard* a demonstrat rolul vital al suprarenalelor.

1930 - *P. E. Smith* a demonstrat existenţa axului hipofizo-corticosuprarenal.

Topografia suprarenalelor

Suprarenalele sunt situate retroperitoneal, anterolateral de vertebrele 11, 12 toracale şi prima lombară, pe partea anteromedială a rinichilor. Uneori ţesut corticosuprarenal ectopic este decelat în rinichi, splină, paraaortal, bazin, uter, ovare, testicule. Rareori se nasc copii doar cu o suprarenală.

Corticosuprarenalele

Embriologie

Corticosuprarenalele se formează din mezodermul retroperitoneal începând cu săptămână a 6-8-a de gestaţie, dependenţa de ACTH fiind demonstrată la termenul de 10 – 20 săptămâni. La nou-născut se disting zona fetală (zona "X"), producătoare de dehidroepiandrosteron, care derivă în estrogeni, şi zona definitivă, care treptat, pe parcursul primului an de viaţă, înlocuieşte zona fetală.

Formarea definitivă a corticosuprarenalelor are loc pe parcursul primilor 3 ani de viaţă, fapt care explică subfebrilitatea întâlnită la unii copii de această vârstă. Suprarenalele continuă să crească până la vârsta postpubertară.

Aspectul macroscopic

Suprarenala dreaptă are aspect piramidal şi e mai groasă la mijloc decât cea stângă. Cea stângă are aspect semilunar. Lungimea fiecărei suprarenale este de 4 – 6 cm, lăţimea 2 – 3 cm, grosimea 1 cm, greutatea câte 4 – 5 grame. Corticosuprarenalele posedă capacitatea de a regenera.

Aspectul microscopic

Corticosuprarenala, care reprezintă 80 – 90% din glandă, include 3 zone active:

- *Zona glomerulară*, externă, sub capsula fibroasă, ocupă cca 15% din cortex, are conţinut celular de citoplasmă şi lipide, produce mineralocorticoizi – aldosteron şi puţin dezoxicorticosteron (DOC).
- *Zona fasciculată* ocupă cca 75% din corticosuprarenală, fiind situată sub zona glomerulară. Este formată din celule bogate în lipide (clare) producătoare de glucocorticoizi şi puţini androgeni.
- *Zona reticulată* este situată sub zona fasciculată şi conţine celule bogate în granule, sărace în lipide producătoare de androgeni şi puţini estrogeni şi glucocorticoizi.

Vascularizarea. Alimentaţia cu sânge arterial este deosebit de intensă şi este asigurată în fiecare suprarenală prin 11 – 12 ramuri a 3 artere de la nivelul aortei, arterei renale sau frenice. După traversarea radială a suprarenalei, sângele se colectează în vena cavă inferioară (pe dreapta) şi vena renală (pe stânga).

Inervaţia simpatică se realizează prin ramurile toraco-lombare, iar cea parasimpatică prin ramurile vagale.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenali debutează prin conversia colesterolului şi se numeşte *steroidogeneză* (vezi schema de mai jos).

Schema 1

Conversia colesterolului

Colesterol		
↓ P450scc		
Pregnenolon P450c17 ⟶	**17-OH-pregnenolon** P450c17 ⟶	**Dehidroepiandrosteron**
↓ 3β-HSD	↓ 3β-HSD	↓ 3β-HSD
Progesteron P450c17 ⟶	**17-OH-progesteron** P450c17 ⟶	**Androstendion**
↓ P450c21	↓ P450c21	↓ 17-KS-reductaza
Dezoxicorticosteron	**11-dezoxicortizol**	**Testosteron**
↓ P450c11	↓ P450c11	
Corticosteron	**Cortizol**	
↓ P450aldo		
Aldosteron		

Biosinteza corticosteroizilor:

P450scc - fermentul scindării lanţului lateral (desmolaza);
P450c17 - 17α-hidroxilaza/17,20-liaza;
3β-HSD - hidroxisteroiddehidrogenaza;
P450c21 - 21-hidroxilaza;
P450c11 - 11β-hidroxilaza;
P450aldo - aldosteronsintetaza.

Colesterolul, preluat 70 – 80% din lipoproteidele circulante şi 20 – 30% sintetizat în corticosuprarenale, derivă în mitocondrii sub acţiunea a 3 enzime, formând pregnenolon (vezi schema 1) care transformându-se pe 3 căi sub acţiunea enzimelor din familia citocrom P 450 oxigenazelor, generează:

- în zona glomerulară, preponderent mineralocorticoizi (aldosteron, DOC);
- în zona fasciculată, preponderent glucocorticozi (cortizol);
- în zona reticulată - hormoni sexuali: dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), androstendion, testosteron, estron, estradiol.

Circulaţia sanguină

Circa 50% din aldosteron prezintă o fracţie legată cu proteinele, în special cu albuminele, printr-o legătură slabă. DOC este un mineralocorticoid puternic, 95% din care este legat de proteinele plasmatice şi nu este biologic activ.

Din 90 – 93%, cortizolul seric este legat cu proteinele în special cu CBG (corticoid-binding-globulin, transcortină), iar 10 – 15% cu albuminele si alte proteine. Cresc nivelul CBG şi inactivează cortizolul seric estrogenii, contraceptivele orale, hormonii tiroidieni, hiperglicemia, sarcina. Scad nivelul CBG glucocorticoizii, insuficienţa hepatică, renală, tiroidiană, factorii genetici. 90% din DHEA şi androstendion sunt legate slab cu proteinele. 98% din testosteron şi DHEAS al steroizilor corticosuprarenali sunt legate strâns cu globulinele.

Metabolismul şi excreţia

Transformarea steroizilor corticosuprarenali în produşi hidrosolubili are loc în ficat, 90% fiind apoi eliminaţi cu urina. Aldosteronul, care are un timp de înjumătăţire plasmatic sub 15 minute, este hidroxilat până la tetra- şi hexahidroaldosteron şi excretat preponderent cu urina. Doar 1% din aldosteron este eliminat în formă liberă de către rinichi.

Cortizolul cu timpul de înjumătățire plasmatică de 70 – 120 minute, este hidroxilat în ficat cu formare de tetra- şi hexahidrocortizol, fiind glicuronoconjugat şi eliminat la nivel renal ca 17 hidroxicorticosteroizi (17 – OH CS). În 24 ore 70% din cortizol se elimină cu urina şi 30% prin tractul digestiv.

Androgenii sunt convertiți, în special, la nivelul celulelor țintă în androgeni mai activi: testosteron şi dehidrotestosteron, apoi hidroxilați şi conjugați în ficat, fiind eliminați cu urina ca 17 ketosteroizi (17 – KS: androsteron, etiocolanolon, DHEA –sulfat). Inactivarea şi eliminarea testosteronului şi a aldosteronului este de 2 –3 ori mai activă la bărbați, posibil sub influența hormonilor gonadali steroizi asupra globulinelor plasmatice.

Acțiunile steroizilor corticosuprarenali

Mineralocortocoizii stimulează la nivel renal (mai puțin salivar, sudoripar, intestinal) reabsorbția de Na şi eliminarea de K, H, Ca, Mg. Astfel creşte retenția de apă şi volumul de lichid extracelular.

Glucocorticoizii influențează metabolismele şi țesuturile.

Metabolismul glucidic – creşte neoglucogeneza, inclusiv prin catabolismul proteic şi lipidic, reduce captarea glucozei de către celule (rezistență insulinică).

Metabolismul proteic – stimulează proteoliza, inhibă anabolismul proteic.

Metabolismul lipidic – creşte lipoliza şi eliberarea de acizi graşi, cetoacidoza, stimulează lipogeneza selectivă, indirectă prin apetit crescut şi hiperinsulinism.

Metabolismul calciului – inhibă absorbția intestinală de Ca, creşte conținutul de vit. D şi fosfor, stimulând parathormonul.

Țesutul osos – stimulează osteoclastele şi acțiunea PTH, producînd osteoporoză.

Țesutul conjunctiv – stimulează pierderea de colagen, inhibă fibroblaştii.

Creşterea este stimulată în cantități fiziologice; în exces – blochează somatomedinele, GH şi creşterea.

Hematopoieza – stimulează eritropoieza.

Leucopoieza – creşte leucocitoza, provoacă eozino-, limfopenie, neutrofilie.

Sistemul imun – inhibă răspunsul imun şi inflamatoriu, histamina, serotonina, bradichinina.

Aparatul cardiovascular – creşte tensiunea arterială, presiunea intraoculară.

Aparatul digestiv – crește secreția gastrică, uneori ulcere peptice – steroide.

Rinichii – stimulează fluxul sanguin renal și filtrația glomerulară.

Sistemul nervos central – în cantități fiziologice, exercită acțiune stimulatoare, fiind hormon de răspuns la stres. Deficiența generează astenie, depresie. Excesul induce euforie, apoi depresie, uneori suicid.

Sistemul endocrin. Produce feed-back negativ a secreției de CRH și ACTH. Inhibă răspunsul TSH-ului la TRH și conversia de tiroxină în triiodtironină. Inhibă răspunsul LH și FSH la LH-RH, GH și scade GH.

Androgenii

La copii, inclusiv la fete, inițiază și stimulează pubertatea prin axul gonadotrop.

La femei stimulează pilozitatea sexual dependentă (axilo-pubiană), libidoul, fiind și o sursă suplimentară de estrogeni după aromatizarea din țesutul adipos.

La bărbați au rol secundar în menținerea caracterelor sexuale secundare și stimularea comportamentului sexual (comparativ cu cei testiculari).

Controlul secreției corticosuprarenalelor

Zona glomerulară este practic independentă de ACTH și este stimulată de sistemul renină-angiotensină la hiponatriemie, hiperkaliemie, hipotensiune, vasodilatare, ortostatism.

Zona fasciculată este stimulată de ACTH prin:

- mecanism feed-back negativ lung, scurt, ultrascurt;
- sistemul serotoninergic de la nivelul nucleului arcuat, care asigură ritmul nictemeral al secreției de ACTH;
- sistemul de răspuns la stres modulat de hipotalamus și cu creștere evidentă a cortizolului;
- ritmul circadian al secreției de ACTH, urmată peste 2 – 3 minute și de creșterea producerii de cortizol cu valori maximale la 6 – 8 dimineața și minimale la 22 – 24.

Circa 80% din cortizol este secretat exploziv, periodic la 40 minute – 6 ore în a doua jumătate a zilei.

Zona reticulată se află sub controlul ACTH, dar androgenii nu sunt inplicați în controlul secreției de ACTH.

ACTH-ul stimulează troficitatea și steroidogeneza acționînd, în special, la nivelul transformării inițiale a colesterolului în pregnenolon.

Medulosuprarenalele

Scurt istoric. În 1805 *Cuvier* diferenţiază pentru prima dată medulo- de corticosuprarenală.

În 1904 şi 1907 au fost sintetizate pentru prima dată noradrenalina şi adrenalina.

Embriologia medulosuprarenalelor

Medulosuprarenalele se formează începînd cu a 6 săptămână a vieţii intrauterine dintr-un grup de celule cromafine ale crestei neurale. Semne de activitate secretorie se înregistrează din săptămâna a 12-a.

Structura macroscopică

Stratul medular este închis în suprarenală de către zona reticulară a corticosuprarenalei fără o demarcaţie clară. Greutatea ambelor medulosuprarenale e de cca 1 gram.

Inervaţia se face prin fibrele paraganglionare ale sistemului nervos simpatic.

Alimentaţia sanguină este comună cu cea a corticosuprarenalelor.

Structura microscopică

Medulosuprarenala conţine celule cromafine, numite feocromocite ("pheo"- brună, după culoarea granulaţiilor la oxidarea noradrenalinei şi a adrenalinei în melanină sub acţiunea bicromatului de potasiu). Multiplele granule celulare cromafine au rol important atât în secreţia, cât şi în stocarea catecolaminelor.

Biosinteza

În medulosuprarenale are loc formarea catecolaminelor, numite astfel datorită nucleului catecolic (3 – 4 dioxifenilic) din moleculă.

Tirozina din alimente şi din fenilalanina hepatică se transformă sub influenţa enzimei tirozinhidroxilaza în dihidroxifenilalanină (DOPA), apoi în dopamină (DA) sub acţiunea dopadecarboxilazei, iar aceasta în noradrenalină (NA) sub influenţa dopamin-beta-hidroxilazei. Noradrenalina, la rândul ei, sub acţiunea feniletanolamin-N-metiltransferazei indusă de glucocorticoizi este transformată în adrenalină (A). Suprarenalele omului conţin preponderent adrenalină (80 – 90%).

Stocarea

Catecolaminele se stochează în granule împreună cu ATP, peptide active, VIP (peptidul vasoactiv intestinal), ACTH, encefaline, menţinând osmolaritatea necesară.

Secreția

Secreția este stimulată neurogen prin acetilcolina terminațiilor fibrelor preganglionare simpatice. Efect stimulatoriu au impulsurile la nivel de receptor prin:

- up- și down-regulation;
- receptorii beta (în special pentru noradrenalină);
- stres (în special pentru noradrenalină);
- pătrunderea Ca în celulă cu stimularea exocitozei.

Metabolismul este activ, ținînd cont de perioada de înjumătățire foarte scurtă a catecolaminelor.

Căile de metabolizare sunt:

- eliminarea prin rinichi (cca 5% din catecolamine);
- reincluderea celulară a unor produși intermediari cu completarea rezervelor de catecolamine;
- descompunerea în ficat pe calea metoxilării sub influența catecol-O-metil-transferazei (COMT) cu formare de metanefrină și normetanefrină, iar apoi sub influența MAO și a aldehidoxidazei trec în acid vanil-mandelic (AVM);
- din oxidarea sub acțiunea primară a mono-amino-oxidazei, evitând COMT, rezultă la fel acidul vanil-mandelic – produsul principal al descompunerii.

Efectele fiziologice sunt realizate prin intermediul receptorilor adrenergici α_1, α_2, β_1, β_2, rezultatul final fiind determinat de afinitatea diferită a țesuturilor la adrenalină și noradrenalină:

- stimularea cardiacă globală(conductibilitatea, contractibilitatea, frecvența (β_1);
- vasoconstricție subcutanată, renală, splanhică, hipertensiune arterială (α_1);
- vasodilatare în cord, creier, musculatura striată, bronhodilatare, midriază (β_2);
- activarea glicogenolizei hepatice, generând hiperglicemie (α_1, β_2);
- creșterea glicogenolizei din mușchii scheletici cu lactacidoză (β_2);
- stimularea lipolizei cu formare de AGL, glicerină, cetoacidoză (β_1);
- hipersudorație, contracții bronșice, uterine, ejaculare (α_1).

Bolile cu hipersecreție suprarenală

Glucosteromul

Glucosteromul este o tumoare benignă (adenom) sau malignă (carcinom) corticosuprarenală cu hipersecreție autonomă de glucocorticoizi.

Sinonim – sindrom Cushing suprarenal, care include şi hiperplazia cortico-suprarenală hipersecretantă de corticosteroizi.

Frecvența: cca 5% din totalul hipercortizolismelor primare şi secundare. Adenoamele apar mai des la 35 – 40 ani, carcinoamele la cca 50 ani. Circa 50% din glucosteroame sunt maligne. Sindromul Cushing suprarenal constituie 30% din hipercorticisme.

Anatomie patologică

Glucosteromul este, de regulă, solitar şi unilateral, rareori bilateral, dimensiunile între 2 – 30 cm în diametru, greutatea până la 3 kg. Majoritatea adenoamelor au diametrul sub 5 cm şi greutatea sub 100 grame. Carcinoamele sunt mai mari.

Tumoarea e moale, acoperită cu o membrană subțire, intens vascularizată, cu distrucții, calcinate, chisturi, necroză, iar la malignizare – polimorfism. Restul corticosuprarenalelor sunt cu grad diferit de hipotrofie.

Tabloul clinic este caracteristic hipercorticismului, identic cu cel din boala Ițenko-Cushing: obezitate facio-tronculară, hipertensiune arterială, verjeturi roz-violacee, dereglări de ciclu menstrual, hipotrofie musculară, peteşii, osteoporoză, fracturi etc.(vezi boala Ițenko-Cushing), însă cu debut şi evoluție mai rapidă, cu virilism (hirsutism, hipertrofia clitorului, chelie pe cap) mai pronunțat.

Investigații imagistice şi de laborator

Depistarea tumorii: ecoscopia suprarenalelor, pneumosuprarenografia, CT, RMN, scintigrafia cu colesterol-iod – 131, arteriografia renală, radiografia renală fără contrast evidențiază sediul şi dimensiunile tumorii, hipotrofia corticosuprarenalelor.

Investigațiile hormonale pun în evidență creşterea cortizolului seric şi a metabolitului urinar – 17 OH CS cu scăderea proporțională de ACTH.

Ritmul circadian de secreție a cortizolului şi 17 – OH CS este absent.

Testul de inhibiție la dexametazonă nu scade evident (peste 50%) excreția 17 – OH CS după 2 zile de administrare a câte 8 mg/zi (lipsa feed-back).

Modificările hormonale şi cele marcate în cel puţin 2 investigaţii imagistice, confirmă diagnosticul de tumoare suprarenală.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni:

- boala Iţenko-Cushing, sindrom Cushing cu hiperfuncţie primară corticosuprarenală;
- secreţia ectopică de ACTH în tumori bronşice (carcinom microcelular cu celule în ovăz),mai rar timice, gastrice, pancreatice, medular tiroidiene, feocromocitom;
- hipersecreţie de CRH ectopic din tumori intestinale, pancreatice, hepatice;
- secreţie de imunoglobuline ACTH cu hiperstimulare corticosuprarenală;
- sindrom Cushing iatrogen la administrare de ACTH, corticosteroizi;
- sindrom Cushing funcţional din alcoolism, obezitate, sarcină, efort fizic, depresie.

Androsteromul

Androsteromul este o tumoare corticosuprarenală virilizantă, secretantă de androgeni, care constiuie circa 3% din totalul tumorilor. Mai des suferă femeile sub 35 ani. Multe cazuri de androsterom la bărbaţi nu sunt înregistrate posibil din cauza virilizării mai puţin suspecte. Circa 50% din androsteroame sunt maligne.

Anatomie patologică

Androsteromul poate atinge până la 1,5 kg, este incapsulat, deseori conţine focare de necroză, hemoragii, chisturi, defecte fermentative. Celulele sunt compacte cu nuclee sferice. Formele maligne includ polimorfism şi atipism pronunţat al nucleelor şi celulelor. La copii, androsteromul este, de regulă, malign.

Diagnosticul

Are loc virilizarea direct proporţională cu activitatea hormonalsecretorie a tumorii şi durata bolii:

- scade ţesutul adipos subcutanat, creşte masa musculară, vocea devine gravă, creşte păr pe corp, membre, faţă (barbă, mustează), chelie pe cap. Sânii se hipotrofiază. Mensole – anormale, până la amenoree. Clitorul se măreşte.

- *La copii*, în afară de simptomele descrise, deseori sunt prezente semne de maturizare fizică şi sexuală precoce de tip heterosexual (pseudohermafroditism) la fete şi de tip izosexual – la băieţi. Vârsta osoasă depăşeşte vărsta reală. Copiii rămân scunzi din cauza închiderii precoce a cartilajelor de creştere. Uneori pot fi dureri abdominale generate de compresiunea tumorală.
- Creşte nivelul androgenilor şi metaboliţilor (17 – KS) în sânge şi urină.
- Tumoarea poate fi depistată cu metode imagistice (vezi glucosteromul).

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni:
- hiperplazia corticosuprarenală congenitală;
- sindroamele adrenogenitale;
- sindromul ovarului polichistic virilizant;
- tumoarea testiculelor;
- pubertatea precoce.

Corticoestromul

Corticoestromul este o tumoare corticosuprarenală care produce în exces estrogeni. Se întâlneşte foarte rar. În literatura de specialitate sunt descrise cca 100 de cazuri. Suferă , de regulă, bărbaţii.

Anatomie patologică

Mai des cântăreşte 50 – 100 grame, rareori pînă la 1,2 kg. De regulă, sunt maligne cu expansiune şi infiltrare rapidă în ţesuturile vecine, prin vasele sanguine şi limfatice. Microscopic se aseamănă cu gluco- şi androsteromul.

Diagnosticul se stabileşte în baza:
- ginecomastiei bilaterale, fenotip feminin, hipotrofia testiculelor, deseori semne de hipersecreţie gluco- şi mineralocorticoidă;
- depistării tumorii prin metode imagistice şi a hipersecreţie estrogenice.

Tumori mixte ale corticosuprarenalelor

Sunt caracterizate de simptomele hiperproducţiei hormonale corticosuprarenale. Mai frecvent se întâlnesc glucoandrosteroamele, caracterizate de hipercorticism (vezi sindromul Cushing) şi virilizare. În cazurile cu predominare a virilizării, pacientul suportă mai uşor intervenţia chirurgicală, având nevoie de o substituţie hormonală cu corticoizi în doze mai mici, în descreştere, care, uneori, pot fi chiar anulate.

Tratamentul tumorilor corticosuprarenalelor

Obiective şi metode de realizare

Excluderea sursei de hormoni se obţine prin adenom- sau suprarenalectomie după pregătirea prealabilă, fiind administrate, la necesitate, preparate cardiace, hipotensive, sedative, insulină de acţiune rapidă, preparate de K, spironolacton sau analog, sanare.

Blocarea hipersecreţiei corticosuprarenale poate fi recomandată în cazurile cu hipersecreţie foarte pronunţată până la adrenalectomie, bolnavilor cu contraindicaţii pentru tratament chirurgical, precum şi după intervenţia chirurgicală. În acest scop se recomandă chimioterapia cu blocanţi ai biosintezei corticosuprarenale:

- hloditan (mitotan, O'p – DDD) blochează 20 – 22 desmolaza;
- metyrapon (metopiron) inhibă 11 – hidroxilaza;
- orimiten (rogluten, aminoglutetimid) inhibă 20 α – hidroxilaza;
- ketoconazol (nizoral) inhibă câteva enzime.

Fiind administrate timp îndelungat, medicamentele enumerate pot degenera zonele fasciculată şi reticulară ale corticosuprarenalelor.

Substituţia insuficienţei corticosuprarenale se începe îndată după tratamentul chirurgical cu administrarea i. v. şi i. m. de *hidrocortizon* 50 – 75 mg sau analogi fiecare 4 ore în prima zi cu micşorarea şi rărirea treptată a dozelor şi cu trecerea la tratamentul cu tablete în doze optimale.

Prognostic

În cazurile cu adenoame, prognosticul este favorabil, cu restabilirea sănătăţii şi a capacităţii de muncă. În carcinoame sau tumoare cu creştere rapidă, greutatea peste 100 g, pierdere ponderală evidentă, hipokaliemie, prognosticul este, de regulă, nesatisfăcător.

Hiperaldosteronismul primar

Hiperaldosteronismul primar prezintă stări patologice caracterizate prin producţie excesivă de aldosteron de către corticosuprarenală, independent de sistemul renină-angiotensină.

Sinonime: sindrom Conn, aldosterom – adenom corticosuprarenal aldosteronsecretant.

Pentru prima dată, legătura manifestărilor clinice ale hiperaldosteronismului cu aldosteromul a fost făcută de *I. W. Conn* în 1955.

Frecvența afecțiunii constituie 0,02 – 2% dintre hipertensivi, mai frecvent sunt afectate femeile de 30 – 50 ani.

Etiologie

Principalele cauze ale hiperaldosteronismului primar sunt:

- *adenomul glomerular solitar* – aldosteromul în 60 – 80% din cazuri, preponderent sub 2 cm în diametru, deseori pe stânga, dependent de ritmul circadian, dar nu și de angiotensina II, conține celule glomerulare, uneori și fasciculate;
- *hiperplazia bilaterală idiopatică* (IHA – idiopatic hiperaldosteronism) în 20 – 30% din cazuri, deseori multimicronodulară, posibil urmare a hipersensibilității la angiotensina II (eficiență terapeutică bună la inhibitorii enzimei de conversiune);
- *hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil* întâlnit rar, cu un caracter familial, mai des suferă bărbații, frenabil la terapia cu glucocorticoizi;
- *carcinomul glomerular* întâlnit foarte rar, deseori voluminos cu metastaze la distanță, ritm circadian absent,cu semne clinice și paraclinice grave;
- *sindromul adrenogenital* cu deficit de 11β – hidroxilază, 17α - hidroxilază și 11β – hidroxisteroid-dehidrogenază;
- *sindromul și boala Cushing* cu hiperaldosteronism și hipercortizolism.

Fiziopatologie

Excesul de aldosteron determină:

- retenția de Na prin acțiunea la nivelul tubului contort distal al nefronului cu hipernatriemie, sub 155 mEq/l (din cauza fenomenului de scăpare al peptidului natriuretic atrial), cu includerea Na și excludere a K din celulă;
- creșterea volumului lichidian extracelular și plasmatic, consecutivă retenției de sodiu, dar fără edeme;
- eliminarea urinară crescută de K și ioni de hidrogen (prin blocarea reabsorbției) cu hipokaliemie, hiperkaliurie, acidifierea urinei, alcaloză metabolică, rezistență la hormonul antidiuretic, scăderea toleranței la glucoză, nefropatie kaliopenică (urina cu densitate sub 1015), PH neutru sau alcalin, azotemie, distrucția tubilor proximali, perturbarea baroreceptorilor, hipotensiune ortostatică;

- creşterea clearence-ului renal al magneziului, care împreună cu alcaloza determină crize de tetanie;
- supresia sistemului renină-angiotensină sub influenţa creşterii volumului plasmatic şi a concentraţiei serice de Na.

Tabloul clinic

- hipertensiune arterială constantă sistolo-diastolică (cca 200/100 mm Hg), uneori cu cefalee, greaţă, vertij şi modificări de fund de ochi;
- hipotensiune ortostatică determinată de tulburările de barorecepţie la excreţia potasică crescută cu bradicardie frecventă;
- astenie musculară predominant diurnă, miasteniformă, cu jenă la deglutiţie, ptoză palpebrală, imposibilitatea menţinerii poziţiei capului;
- accese paretice paroxistice instalate brusc, predominant la membrele inferioare, cu evoluţie ascendentă, diminuare sau abolire a reflexelor osteotendinoase, paralizii musculare, hipotonii asimetrice;
- hiperexcitabilitate neuro-musculară cu spasme musculare, acroparestezii, semne Chvostec şi Trousseau, rareori tetanie generalizată, în special, la femei;
- polidipsie, poliurie mai frecvent nocturne, cu urina decolorată şi de mică densitate. Restricţia de lichide este greu tolerată, iar administrarea hormonului antidiuretic este ineficientă.

În hiperaldosteronismul congenital toate simptomele enumerate sunt mai severe şi deseori asociate cu edeme.

Diagnosticul paraclinic

Dozările făcute 3 zile consecutiv la un regim alimentar normosodat, fără administrarea diureticelor pun în evidenţă:

- hipokaliemie (sub 3 mEq/l), hiperkaliurie (peste 50 mEq/24 ore;
- hipernatriemie moderată, rareori natriemie normală;
- Na/K seric crescut, iar în urină şi salivă – scăzut;
- alcaloză metabolică, hipomagneziemie, hipercloremie;
- aldosteron, tetrahidroaldosteron (metabolit) în ser şi urină cu valori crescute. Se recomandă recoltarea după un aport hipersodat de 1 g sare/zi – 4 zile, fără diuretice 2 săptămâni, cu repaus în ajun de peste 6 ore;
- renina plasmatică cu activitatea scăzură şi nu creşte după administrare de diuretice sau dietă hiposodată;
- hiperglicemie provocată prin TTG sau manifestă;
- izostenurie, proteinurie, alcaloza urinei crescută.

Testul încărcării cu sare câte 6 – 7 g/zi, 4 zile, sau cu infuzie i.v. Soluţie de NaCl de 0,9% în 4 ore nu scade aldosteronul în cazul aldosteromului; scade moderat în hiperplazia corticosuprarenalelor; scade evident la sănătoşi. Testul este contraindicat în cazul hipertensiunii arteriale severe.

Testul la captopril (inhibitor al enzimei de conversiune). După 2 ore de la administrarea a 25 mg de captopril nu se modifică nivelul aldosteronului în cazul aldosteromului; scade în hiperplazia corticosuprarenală şi la sănătoşi.

Testul la spironolactonă, câte 100 mg 4 ori/zi, 5 săptămâni normalizează kaliemia şi tensiunea arterială.

Investigaţii imagistice: ultrasonografia, pneumosuprarenografia, scintigrafia cu iod-colesterol, CT, RMN confirmă prezenţa tumorii sau hiperplazia corticosuprarenalelor.

Diagnosticul diferenţial se face cu următoarele afecţiuni:

Hiperaldosteronismul secundar condiţionat de stimulatorii hipersecreţiei primare de reninangiotensină şi secundară de aldosteron, supresibile prin administrare de Na şi accentuată de dieta hiposodată, furosemid, captopril, contraceptive orale.Cauze pot fi ciroza cu ascită, insuficienţa cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială malignă, afectarea renală, tumori secretante de renină, intervenţie chirurgicală, hiperplazie juxtaglomerulară, deshidratare inclusiv cu saluretice, hipovolemie, sarcină.

Carcinomul glomerular, caracterizat de modificări clinice şi paraclinice ale hiperaldosteronismului primar foarte pronunţate.

Sindromul Cushing cu hipercorticism clinic, hipercortizolemie, activitate reninică scăzută.

Rezistenţa periferică crescută la corticosteroizi cu exces de cortizol, care posedă şi efect mineralocorticoid.

Sindromul adrenogenital cu pseudohermafroditism, virilizare la fete şi cu creştere şi maturizare sexuală precoce la băieţi, hipocortizolemie, hipertensiune arterială frenabilă la administrarea glucocorticoizilor.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Excluderea sursei de aldosteron în cazul tumorii glomerulare constă în adrenalectomie subtotală sau totală în funcţie de dimensiune,caracterul histologic, capacitatea invazivă. Obligatoriu se face şi controlul suprarenalei contralaterale.

În cazul evoluției maligne a bolii, fără semne certe de tumoare, se înlătură suprarenala mai mare sau cea stângă, mai frecvent afectată, uneori şi cu suprarenalectomie subtotală din partea contralaterală.

În cazul hiperplaziei corticosuprarenale bilaterale, necesitatea adrenalectomiei este tratată contradictoriu şi, probabil, este argumentată în formele cele mai agresive, deoarece în cca 50% de cazuri se înregistrează hipertensiune arterială, hipoaldosteronism, hipocorticism sau recidive postoperatorii.

Blocarea efectelor fiziologice ale aldosteronului este recomandată în hiperplazia suprarenală bilaterală, adenoame neoperabile, pre-, sau postoperator. Se recomandă alimentația bogată în potasiu şi cu limitarea sodiului.

Spironolactona (verospiron, uracton, aldacton) – antialdosteronic steroidian sintetic la nivelul receptorului mineralocorticoid, câte 150 – 300 mg/zi preoperator şi 100 – 200 mg/zi postoperator, timp îndelungat, sub controlul potasiului seric. Uneori pot apare efecte adverse importante: gastrointestinale, confuzie, urticarie, antiandrogene (ginecomastie, impotență, alterarea spermatogenezei, dismenoree, macromastie).

Amilorid-C – înhibă transportul tubular distal, păstrând K. Fiind administrat câte 10 – 40 mg/zi, preîntâmpină hipoaldosteronismul postoperator printr-un mecanism de feed back cu activare de renină-angiotensină (la fel ca spironolactona).

Captopril (capoten, enalapril) – inhibitor al enzimei de conversiune a angiotensinei (bradikinaza), câte 50 – 200 mg/zi scade aldosteronul şi tensiunea arterială în cazurile cu hiperplazie bilaterală.

Nifedipin (corinfar) – blocant al canalelor de Ca, câte 10 – 40 mg/zi.

Cisplatina (platinol) este recomandată în doze mari, mult timp, în formele maligne, dar are şi multe efecte adverse: digestive, oto-, neuro-, hematotoxice.

Dexametazona sau *prednisolonul* sunt recomandate în formele de hiperplazie glucocorticoidă supresibilă. Tratamentul de probă se face timp de 3 – 4 săptămâni cu *dexametazonă*, 1 –2 mg/zi sau cu *prednisolon*, 5 mg 2 ori/zi, sub controlul semnelor clinice, tensiunii arteriale, concentrației serice de K şi aldosteron.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoare derivată din celulele cromafine ale medulosuprarenalei, secretante de amine biogene şi peptide, inclusiv catecolamine.

Sinonime – *feocromocitoblastom, cromafinom.*

Paragangliom – tumoare extrasuprarenală din creasta neurală.

Ganglioneurom (ganglioneuroblastom) – din celule ganglionare.

Simpatoblastom – din celule nervoase simpatice (simpatogonii).

Neuroblastom – din celulele nervoase numite simpatoblaşti.

Scurt istoric

1921 – *Pick* primul denumeşte feocromocitomul.

1922 – *Labbe, Tinel* şi *Doumet* prezintă prima descriere clinică a feocromocitomului.

Frecvenţa

0,1 – 1% din totalul hipertensivilor;

90% din cazuri sunt benigne;

10% – bilaterale şi multiple;

10% - la copii, multiple, mai des la băieţi;

90% - în suprarenale;

90%- unilateral, mai des pe dreapta.

Etiologie

Sporadică – în cca 90% din cazuri, cu incidenţă maximă la 30 – 40 ani.

Familială – în cca 10% de cazuri cu transmitere autozomal-dominantă, mai frecvent bilaterală, deseori fiind parte componentă a MEN 2A, 2B, a sindromului *Von Hippel-Lindau* (hemangioame neurale, retiniene, cerebeloase, chisturi viscerale, hipernefrom), a *bolii Recklinghausen* (neurofibromatoză cu 5 – 6 pete cafeau lait, cifoscolioză, deformări vertebrale).

Anatomie patologică

Feocromocitomul benign este, de regulă, bine vascularizat, cu un diametru sub 5 cm, greutatea sub 100 g şi cu creştere lentă.

Feocromocitoamele maligne deseori sunt mai mari, multiple, concrescute cu ţesuturile adiacente, inclusiv cu cel lipidic, cu creştere şi infiltrare rapidă, metastazare limfogen-hematogenă, polimorfism nuclear şi celular evident.

Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, feocromocitomul este expresia:

- excesului de catecolamine (noradrenalină sau/şi adrenalină sau/şi dopamină);
- excesului de hormoni peptidici şi de produşi tumorali necatecolaminici (deoarece celulele cromafine sunt parte componentă a sistemului APUD), VIP (vasoactiv intestinal peptid), substanţă P şi tahichinine, opoide, somatostatin, neuropeptid Y, endotelină, peptidul înrudit cu gena calcitoninei (CGRP), bombesină, gastrină, serotonină, histamină, melatonină, ACTH, TRH, calcitonină, insulină, renină, colecistochinină, enzimei de conversiune a angiotensinei, vasopresinei, GH-RH, parathormon, cromogronină A;
- compresiunii anatomice determinate de tumori sau de metastazele acesteea.

Diversitatea factorilor patogeni enumeraţi conturează simptomatologia clinică diversă şi diagnosticarea dificilă a feocromocitomului.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale feocromocitomului sunt consecinţa secreţiei intense de catecolamine şi alte substanţe active de la nivelul tumorii cu stimularea receptorilor adrenergici.

Acuze

- cefalee (80 – 90%) intensă, pulsatilă, mai des frontală sau occipitală cu tulburări de vedere, amauroze trecătoare;
- transpiraţii (60 – 70%) abundente, generalizate, mai des în partea suprioară a corpului în timpul crizelor cu vasoconstricţie generalizată, scăderea pierderii de căldură şi de metabolism;
- palpitaţii cardiace (60 – 70%) percepute de pacient şi în absenţa tahicardiei;
- scădere în greutate (50 – 70%) cu apetit păstrat, greaţă, vomă;
- iritabilitate, tremurături, anxietate, senzaţie de moarte iminentă (40%);
- dureri diverse (40%) precordiale, toracice, abdominale, lombare, musculare;
- alte acuze (30%): dereglări de vedere, constipaţie, senzaţie de căldură, uneori în crize, dispnee, amorţeli, micţiuni frecvente cu diureză crescută, sete exagerată, vertij, spasme, "nod în gât", "zgomot în urechi", dureri articulare, hematurie.

Manifestări clinice obiective

Inspecţia generală deseori pune în evidenţă starea de subnutriţie cu tegumente transpirate, subţiri, reci, pale uneori marmorate cu acrocianoză, subfebrilitate, piloerecţie.

Faciesul exprimă spaimă, uneori exoftalmie falsă cu hiperlacrimaţie, depresie, iritabilitate, tremor.

Hipertensiunea arterială permanentă este prezentă în peste 90% din cazuri de feocromocitom, este severă, rezistenţă la terapia antihipertensivă convenţională, uneori creşte la administrarea de β-blocante şi coboară la tratamentul cu α-blocante.

Feocromocitomul *cu secreţie preponderent de dopamină* deseori nu creşte tensiunea arterială.

În cazurile *cu hipersecreţie de adrenalină*, hipertensiunea arterială poate trece în hipotensiune arterială cu colaps (posibil din cauza hiperactivităţii β-adrenoreceptorilor cu vasodilatare), sau în hipotensiune ortostatică cu tahicardie (blocarea reflexelor simpatice şi scăderea volumului plasmatic circulant).

La surplusul de noradrenalină, hipertensiunea arterială poate fi mai stabilă, deseori cu bradicardie.

Menţinerea îndelungată a hipertensiunii arteriale generează modificări severe oculare (angioscleroză), cerebrale (encefalopatie, ictus), renale (nefroscleroză, insuficienţă renală), cardiace (aritmii, angină pectorală, infarct miocardic).

Paroxismul catecolaminic este manifest în peste 50% de cazuri de feocromocitom, cu frecvenţă diferită – o dată pe lună – 30 ori/zi, cu tendinţă de creştere o dată cu evoluţia bolii, dar cu aceleaşi caracteristici.

Factorii provocatori de paroxism sunt: palpaţia tumorii, inclusiv a celei tiroidiene din MEN, stres, efort psihic şi fizic, uneori minim (schimbarea bruscă de postură, act sexual, micţiune, defecaţie, strănut, tuse, hiperventilare), mirosurile, întrebuinţarea caşcavalului, berei, alcoolului, angiografia, intubarea traheii, anestezia generală, naşterea, intervenţia chirurgicală, administrarea de β-adrenoblocante, hidralazină, nicotină, morfină, antidepresante, metoclopramidă, droperidol, derivaţi de fenotiazină, glucagon, ACTH, tiroliberină.

Debutul brusc, brutal, în plina sănătate aparentă sau pe fond de hipertensiune arterială.

Prodromul crizei e caracterizat prin tulburări psihice, iritabilitate, frică.

Manifestări ale paroxismului sunt palpitaţiile cardiace, uneori aritmiile, fibrilaţia, fluterul, rareori bradicardia, dispneea, răcirea şi transpirarea mâinilor, picioarelor, paloarea feţii (spasmul vascular periferic prin α-adrenoreceptori).

Creşterea evidentă a tensiunii arteriale este determinată de creşterea volumului sistolic şi spasmul vascular prin β-adrenostimulare.

Febra şi "valurile de căldură" cu transpiraţii sunt o urmare a conservării de căldură şi activizării metabolismului.

Cefaleea se instalează brusc, brutal, violent este pulsatilă, deseori însoţită de greaţă, vomă, tulburări de vedere, frică, agitaţie, dureri toracale, abdominale, parestezii, spasme, tremurături, pupile dilatate.

Hipotensiunea arterială până la colaps e semnalată, uneori, în ortostatism sau alte modificări posturale, pe fundalul hipertensiunii arteriale sau alternând una cu alta.

Evoluţia paroxismului este rapidă, insidioasă, cu declin lent.

Durata crizei este de minute – ore, dar mai des cca 30 minute.

Sfârşitul crizei se manifestă prin senzaţie de epuizare, slăbiciune cu poliurie, congestie tegumentară, hipotensiune arterială (vasodilataţie), bradicardie reflexă.

Formele clinice

- *paroxistică* (adrenalsimpatică), cu crize catecolaminice;
- *permanentă*, cu evoluţie identică hipertensiunii arteriale maligne şi complicaţii;
- *abdominală*, cu colecistită, hepatocolecistite, dureri abdominale surde, uneori acute, spasme, constipaţii, greaţă, vome;
- *asimptomatică*, cu feocromocitom depistat întâmplător la înlăturarea unei tumori abdominale, sau la decedaţii în urma primei (şi ultimii) crize catecolaminice sau din alte motive.

Particularităţi

La copii se întâlneşte în cca 10% de cazuri, mai frecvent la vârsta de 10 – 14 ani şi de preferinţă la băieţi. Predomină formele ereditare, permanente, care mai târziu asociază paroxisme, uneori grave, cu pierdere de cunoştinţă, semne meningiale, spasme, "spumă din gură", micţiuni involuntare, fenomenul Reino – pete violacee pe fundalul pielii palide, transpiratie a mâinilor, articulaţiilor, scăderea vederii (orbire) , dureri abdominale.

La gravide evoluează sub masca toxicozei, preeclampsiei, toxemiei atipice cu crize din ce în ce mai frecvente. În timpul naşterii, manifestările clinice pot simula hemoragia, iar după naştere - rupturi de uter şi embolie. Decesul mamei şi a copilului poate surveni în timpul sarcinii, la naştere şi după în 50% de cazuri ca urmare a compresiunii feocromocitomului, spasmului vaselor placentare. În primele luni de sarcină se recomandă avort şi înlăturarea tumorii, iar în ultimele săptămâni – cezariană şi blocante.

Complicații

- ***hipertensiv-vasculare***: retinopatie, nefropatie, hemoragii cerebrale, meningiene, encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar acut cu hemoptizie, epistaxis;
- ***cardiace***: cardiopatie catecolaminică, insuficiență cardiacă congestivă cu aritmii ventriculare, infarct;
- ***hipotensiune arterială***, şoc după criza hipertensivă cu traumatism;
- ***locale***: hemoragie intratumorală, uneori cu anevrism disecant de aortă.

Diagnostic de laborator

Catecolaminele (adrenalina, noradrenalina) şi metaboliţii lor metanefrina, normetanefrina, acidul vanilmandelic cresc în sânge, în urina de 24 ore, mai ales, în urina şi serul din timpul crizei şi din primele 3 ore după criză.

Completează diagnosticul: eritro-, leuco-, limfocitoza, eozinofilia, creşterea VSH-ului, glicemiei, acizilor graşi liberi, colesterolului, metabolismului bazal.

Pentru a evita rezultatele eronat pozitive, se recomandă investigarea în condiţii de lipsă a factorilor predispozanţi spre crize, excluderea consumului de cafea, vanilie, banane, brânzeturi fermentate.

Probe dinamice

- ***de stimulare cu histamină***, i.v., 0,05 mg, sau *tiramină*, 1000 mkg, sau *glucagon*, 1 mg creşte tensiunea arterială peste 3 min cu peste 50/30 mm Hg în cazul feocromocitomului, de aceea sunt recomandate la tensiune arterială sub 150/100 mm Hg;
- ***de inhibiție cu tropafen sau phentolamină*** (*regitină*) i.v., câte 5 mg scade tensiunea arterială cu peste 50/30 mm. Hg, de aceea se permite la o tensiune arterială peste 150/100 mm Hg.

Investigații instrumentale

Sunt bine venite:

- ecografia, CT, RMN abdominale, adrenal-peliene, uneori toracice, confirmă prezența feocromocitomului și paragangliomul;
- pneumosuprarenografia, scintigrafia cu metaiodbenzilguanidină, arterio- și venografia, fiind mai invazive, pot provoca crize catecolaminice, de aceea sunt recomandate mai rar.

Diagnosticul diferențial se va face cu:

- hipertensiuni arteriale de orice geneză;
- patologii ale sistemului nervos central: traumatism cranio-cerebral, ictus cerebral, hiperreflexie, sindrom diencefalic, encefalită, hipertensiune intracraniană, distonii vegetovasculare, cefalee, cancere;
- tumori suprarenale;
- hiper-, hipoglicemii;
- tireotoxicoze;
- afecțiuni psihice: psihoze, neuroze, stări afective etc.;
- menopauză și modificări neuro-vegetative;
- medicamente administrate: β-adrenoblocante, atropină, alcool, narcotice.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

- excluderea sursei de catecolamine (a tumorii), metoda cea mai sigură;
- echilibrarea tensiunii arteriale.

Tratamentul crizei hipertensive include:

- *regim strict la pat* în poziție semișezândă cu capul ridicat;
- *blocajul α-adrenoreceptorilor* cu *phentolamină (regitină), tropafen, prozazin,* 5 – 10 mg i.v., repetate fiecare 5 – 10 min, până la 15 mg. *Nitroprusid de Na (Nipride)*, 100 mg în *sol. glucoză* de 5% - 500 ml i.v., lent;
- *blocajul β-adrenoreceptorilor* permis doar după blocarea α-adrenoreceptorilor (în caz contrar pot determina creștere paradoxală a tensiunii arteriale cu complicații). Se administrează *propranolol* sau analogi 60 – 120 mg/zi în 3 – 4 prize, *metoprolol* la tahicardie, aritmie, angină pectorală, hipersudorație;
- *cuparea sintezei de catecolamine* cu *dopegyt*, 250 mg, 3 – 4 ori/zi, α-metil-paratirozin, 1 – 3 g/zi (inhibă transportul tirozinei în DOPA), *metirozină*;

- *blocajul canalului de Ca* cu *nifedipin (corinfar, phenihydin)*, 20 – 60 mg/zi pe o durată mare de timp.
- *tratamentul adjuvant* poate include *soluţie lidocaini, digitalice, analgezice, diuretice, antidiabetice, perfuzii lichidiene, adrenergice* (la supradozaj).
- *tratamentul hiprtensiunii arteriale permanente* include aceeaşi medicaţie, dar în doze relativ mai mici.

În cazul terapiei intensive ineficiente a hipertensiunii arteriale timp de peste 4 ore, unii autori recomandă intervenţie chirurgicală, deoarece apare pericolul instalării hemodinamicii nedirijate.

Tratamentul chirurgical include ablaţia chirurgicală a tumorii sau adrenalectomie care este mult mai riscantă decât în alte tumori suprarenale din cauza posibilei provocări a crizei hipertensive grave.

Bolnavul se spitalizează cu 1 – 2 săptămâni înainte de ziua intervenţiei şi primeşte tratament medicamentos în doze care vor stabiliza tensiunea arterială la nivel normal. Se interzice blocada completă a α-adrenoreceptorilor, deoarece chirurgul poate fi lipsit de posibilitatea de a găsi tumoarea după reacţia tensiunii arteriale la palpare.

Înainte de intervenţie, se administrează tranchilizante şi miorelaxante *(diazepam, fentolamină, secobarbital, petidină)*. Pentru narcoză se preferă *isofluran*, care diminuiază catecolaminele circulante, mai rar *enfluran sau halotan*.

Abordarea mai comodă a suprarenalelor este cea lombară-extraperitoneală, cu rezecţia coastelor XI, XII şi a sinusului pleural, dar va fi utilizată doar în cazurile de garanţie a sediului unilateral suprarenal al tumorii. În restul cazurilor, se va prefera laparatomia cu abordare abdominală largă, ce permite explorarea eficientă şi sigură, confirmarea sau excluderea existenţei feocromocitomului bilateral, multiplu, ectopic, la palparea atentă a lanţurilor simpatice paraaortale, a zonei supravezicale etc. Se va face monitorizarea tensiunii arteriale, EKG, temperaturii etc. E recomandată manipularea cât mai redusă a tumorii, pentru a evita invadarea cu catecolamine. Se preferă adrenalectomia, pentru a evita recurenţele. Hipertensiunea arterială se tratează atent cu α-adrenoblocante, i. v., perfuzie. Colapsul – cu soluţii diluate de norepinefrină, fenilepinefrină, corticosteroizi. Hipovolemia – cu întroducere de sânge, lichide. Hipoglicemia – cu soluţie de glucoză de 5%, perfuzie intravenoasă. În majoritatea cazurilor, după extirparea tumorii, tensiunea arterială scade până la

cca 90/60 mm Hg. Lipsa declinului de tensiune arterială presupune ţesut tumoral neînlăturat.

La gravide, tratamentul cu α-adrenoblocante se începe din ziua stabilirii diagnosticului. Din cauza riscului avortului spontan, se recomandă intervenţie chirurgicală în primele 6 luni, după pregătire medicamentoasă. Pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină, se înlătură tumoarea prin laparatomie şi se face cezariană.

Dispensarizarea include evaluarea catecolaminelor şi a metaboliţilor la externarea de după intervenţia chirurgicală, la o tensiune arterială crescută şi crize peste 1 – 3 luni, apoi anual în lipsa simptomelor de feocromocitom.

Prognosticul este favorabil pentru următorii 10 ani la 90% din bolnavi cu tumori benigne şi la 40% din cei cu tumori maligne. În 75% de cazuri se normalizează tensiunea arterială. Restabilirea completă a sănătăţii şi a capacităţii de muncă se înregistrează în cca 50% de cazuri.

Prelegerea 10

HIPOSECREȚIA SUPRARENALĂ

Boala Addison

Boala Addison este consecința insuficienței primare, globale a funcției corticosuprarenalelor în urma afectării lor bilaterale.

Sinonim – insuficiență corticosuprarenală cronică primară.

Scurt istoric. În 1949 *Tomas Addison* a comunicat despre primele 3 cazuri, iar în 1955 a publicat monografia cu descrierea a 11 cazuri.

Frecvența este mai crescută la vârsta de 40 – 60 ani.

Etiologia

- autoimună, în cca 70% de cazuri, deseori fiind asociată cu alte boli autoimune (diabet insulinodependent, hipotiroidie, hipoparatiroidie, sindroame poliglandulare multiple tip I, II, sindrom Schmidt, gastrită autoimună, astm bronșic, alergoze, reumatism, lupus eritematos de sistem, vitiligo;
- tuberculoasă, în cca 20% de cazuri, fibro-cazeoasă secundară, deseori cu pleurezii în antecedente, mai frecvent la bărbați;
- iatrogenă: medicamentoasă, suprarenalectomie bilaterală;
- cauze rare: amiloidoză, hemoragii și metastaze adrenale, hemocromatoză, neurofibromatoză, criptococoză, SIDA, blastomicoză, hipoplazie adrenală congenitală.

Anatomie patologică

În cazurile cu afectare autoimună, suprarenalele sunt normale sau mici, ca urmare a atrofiei autoimune bilaterale a corticosuprarenalelor.

La afectarea tuberculoasă, suprarenalele se măresc în dimensiuni pe contul distrugerii și substituției bilaterale a cortico- și medulosuprarenalelor cu foliculi, cazeum și calcificări tuberculoase.

Fiziopatologie

Disfuncțiile apărute sunt expresia triplului deficit de mineralocorticoizi, androgeni, dar, în special, de glucocorticoizi.

Lipsa cortizolului determină:

- scăderea rezervelor de glicogen hepatic și muscular cu hipoglicemie, slăbiciune, depresie;

- scăderea sintezei de proteine cu predominarea catabolismului, scăderea imunității;
- lipoliză, scăderea colesterolului, cetoacidoză;
- hipersecreția continuă de ACTH și MSH ce duce la melanogeneză progresivă cu hiperpigmentația tegumentelor și mucoaselor.

Lipsa mineralocorticoizilor determină:
- scăderea reabsorbției de Na, Cl, ceea ce determină deshidratare extracelulară și hiperhidratare intracelulară, slăbire, colaps, edem cerebral, greață, vomă;
- reducerea eliminării de K, urmată de hiperkaliemie cu astenie musculară etc.

Lipsa androgenilor determină:
- scăderea anabolismului proteic, predominând catabolismul (astenie);
- degradarea semnelor de sexualizare: pilozitatea axilo-pubiană, micșorarea sânilor, uterului, ovarelor, dereglări de menstre, impotență etc.

Clasificarea

***În funcție de evoluția clinică*:**
- tipică și atipică (mineralocorticoidă, apigmentară).

În funcție de gradul de manifestare:
- *ușoară,* cu semne clinice-paraclinice neînsemnate, tratament eficient cu dietă;
- *gravitate medie*, cu semne clinice și paraclinice evidente și efect terapeutic bun la administrarea dietei și glucocorticoizilor;
- *gravă,* cu semne clinice și paraclinice grave, complicații, cu efect terapeutic bun la administrarea dietei, glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor.

Tabloul clinic

Acuze: oboseală, apetit scăzut, greață, vomă, diaree sau, mai rar, constipații, pierdere în greutatea corporală, dureri musculare, abdominale, hiperpigmentarea pielii, scăderea potenței, abateri ale ciclului menstrual etc..

Aspectul bolnavului. *Tip constituțional* astenic cu scădere ponderală, facies suferind, vorbire și mișcări lente (aspect de "om obosit").

Pielea subțire, rece, uscată, cu elasticitate scăzută și aspect senil (prin deshidratare severă), hiperpigmentată (cafenie, brun-închisă sau gri-albastră) la început în zonele descoperite (față, gât, mâini, antebrațe, gambe), apoi pe regiunile normal pigmentate (areole mamare, mamelon, labii,

regiunea perineană, linia albă, penis, scrot) şi de fricţie fiziologică (interliniile palmare, plicile de flixiune ale palmei şi degetelor pe faţa dorsală a mâinii, la nivelul articulaţiilor, coate, genunchi), pe locurile unde pielea se freacă de îmbrăcăminte (guler, pălărie, centură, lenjerie), pe cicatricele postoperatorii şi posttraumatice.

Pete hiperpigmentate în special pe faţă şi mâini, uneori cu vitiligo ("pete stropite"), care sugerează etiologia autoimună a bolii.

Unghiile înconjurate cu halou brun, lunula pigmentată, striaţii intens colorate.

Mucoasele cavităţii bucale, limbii, buzelor, vaginului cu pete pigmentare violacee.

Părul devine mai întunecat la culoare cu încetinirea sau lipsa albirii, în special, pe cap, din cauza încărcării cu pigment melaninic.

Masa corporală scade evident din cauza catabolismului lipidic şi proteic. Este mai pronunţată în formele grave cu tuberculoză activă.

Muşchii prezintă atrofie, crampe, crize de contractură musculară întinse, dureroase, uneori paralizie flască, generate de modificări metabolice şi electrolitice.

Tulburări respiratorii. Predispoziţie spre instalarea bronşitelor, pneumoniei, în special a tuberculozei cu procese cavitare, pleurezie, aderenţe pleurale şi/sau costo-diafragmale, din cauza imunităţii scăzute.

Modificări cardiovasculare. Cordul mic "în picătură", zgomote cardiace surde. Hipotensiune arterială sistolo-diastolică constantă, mai pronunţată în ortostatism, în regiunea cervicală, care generează ameţeli, palpitaţii, tulburări de vedere, de echilibru, leşin, colaps. Pulsul mic, de amplitudine joasă, frecvent sau rar.

Tulburări digestive: gastrite hipoacide, ulcere gastroduodenale, poftă de sare sau alimente acide, greaţă, vomă, diaree, uneori semne de pseudoabdomen acut.

Tulburări renale: scade filtraţia glomerulară, oligurie.

Modificări neuropsihice: apatie, scăderea atenţiei, memoriei, puterii de concentrare, insomnie, hiperestezie olfactivă sau auditivă, uneori para- sau tetraplegie spastică sau flască, convulsii, psihoze.

Tulburări hipofizare. În cazurile grave, în special după suprarenalectomia bilaterală, mult timp netratată, apare sindromul Nelson cu adenom corticotrop.

Modificări tiroidiene: hipotiroidie autoimună din sindromul Schmidt cu frilozitate pronunțată.

Tulburări paratiroidiene: hipoparatiroidism asociat cu hiposuprarenalism, ambele autoimune din sindromul poliglandular autoimun tip I.

Modificări gonadale: indiferența sexuală, hipoplazia organelor genitale externe şi interne cu insuficiență ovariană şi testiculară primară, depilație, dismenoree, întârzierea pubertății şi infantilism la copii.

Diagnostic de laborator şi instrumental:

- cortizol şi aldosteron seric scăzuți, iar ACTH crescut;
- 17-OHCS şi 17-KS scăzuți în urina din 24 ore;
- scade nivelul seric de Na, Cl, glucoză, albumină, colesterol, eritrocite, limfocite;
- cresc valorile K seric, iar raportul Na/K scade sub 28;
- eozinofilie, creşte hematocritul din cauza hemoconcentrației;
- creşte Na şi scade K din urină;
- EKG cu semne de modificări electrolitice, hiperkaliemie: PQ alungit, QT scurtat, QRS de amplitudine redusă, T îngust şi ascuțit;
- Proba de încărcare cu apă (Robinson-Power-Kepler) denotă scăderea diurezei după ingerarea apei din cauza deshidratării extracelulare, hiperhidratării celulare şi creşterii reabsorbției apei prin excesul de ADH;
- Proba de stimulare cu ACTH (sinacten, cortrosin) 25 UA, i.v., lent în 5 ml soluție de NaCl de 0,9%, peste 30 – 60 min la cei sănătoşi nivelul seric de cortizol şi aldosteron creşte de 2 ori, iar în boala Addison – nu creşte.

După stimularea cu Depo-Sinacten, nivelurile 17-OHCS şi 17-KS în urina colectată peste 3 zile nu cresc.

Metode imagistice:

- ecoscopia, CT, RMN pun în evidență suprarenale hipertrofice cu calcificări în cazurile cu etiologie tuberculoasă. În cazurile de etiologie autoimună, suprarenalele sunt hipotrofiate.

Radiografia craniului cu centrarea şeii turceşti, CT, RMN depistează uneori adenom adrenocorticotrop secundar.

Diagnosticul diferențial se va face cu:

- insuficiența corticosuprarenală secundară cu ACTH, cortizol şi metaboliți scăzuți, depigmentare, cu deficit frecvent de FSH, LH, TSH,

hipogonadism, hipotiroidie, sindrom Schehan, Simmonds, granulomatoză, sarcoidoză, hipofizectomie;
- hiperpigmentaţia constituţională, gravidică, actinică, sindrom Nelson, sclerodermie, nefrită, acantosis nigricans, simptomul Albright-Mc Cune, porfirie, hemocromatoză, ciroză biliară, intoxicaţie cu metale grele.

Tratamentul

Regimul igieno-dietetic include evitarea efortului fizic şi a expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate. Mărirea conţinutului de sare în alimente, a aportului de proteine, glucoză, vitamine. Se va evita surplusul de potasiu, intoxicaţiile cu conserve fermentate, alcool.

Obiective şi metode de realizare

Înlăturarea factorului etiologic: a tuberculozei, alergozelor etc.(vezi etiologia).

Corectarea deficitului hormonal prin administrarea permanentă de *prednisolon* 5 – 20 mg/zi sau analogi, iar la decompensare cu deshidratare, hipotensiune se va administra şi *dezoxicorticosteroidacetat* (DOCA), 10 mg, i.m. sau *fludrocortizon* 0,1 mg/zi, per os.

În cazul crizei adisoniene, dozele se cresc de câteva ori, administrându-se i.v. de 4 – 6 ori/zi, cu scădere treptată.

Rehidratarea se face prin administrarea de DOCA şi soluţie de NaCl de 0,9% sau hipertonice sub controlul ionogramei serice.

Înlăturarea hipoglicemiei cu perfuzii i.v. de *soluţie de glucoză* de 5%, iar în cazuri grave – de 20% sau 40% sub controlul glicemiei.

Corectarea tulburărilor electrolitice prin administrarea soluţiilor de NaCl, *calciu gluconat* – la hiperkaliemie etc.

Profilaxia include depistarea precoce şi tratamentul eficace al bolilor asociate (tuberculoza, patologiile autoimune etc.).

Prognosticul este favorabil sub tratament adecvat. Restabilirea completă a sănătăţii este practic imposibilă. Capacitatea de muncă în majoritatea cazurilor este scăzută şi se impun condiţii speciale de muncă, fără efort fizic, psihic şi fără intoxicare.

Insuficienţa corticosuprarenală acută

Insuficienţa corticosuprarenală acută este o stare declanşată în urma insuficienţei masive, brusc instalate a rezervelor corticosuprarenale pe fond de stres.

Etiologie

- insuficienţa corticosuprarenală primară sau secundară netratată;
- sindromul adrenogenital, în special, cu pierdere de sare;
- după suprarenalectomia fără hormonosubstituţie;
- corticoterapie îndelungată cu întrerupere bruscă;
- stres psihic, infecţios;
- traume şi hemoragii suprarenale (intervenţie chirurgicală, hemoragii, tromboembolii, necroze);

Factori predispozanţi: efort fizic, psihic, arşiţă, frig, diuretice, intoxicare, infecţii.

Patogenia se bazează pe devierile de metabolism şi de adaptare la stres şi include modificările caracteristice bolii Addison, dar mai grave: hiponatriemie, hiperkaliemie, deshidratare pronunţată, inclusiv prin vomă, diaree, scăderea tensiunii arteriale până la colaps, hipotonie cardiovasculară, scăderea ureei serice.

Tabloul clinic

Debutul. Debutul se manifestă în câteva ore-zile cu astenie, adinamie, melanodermie, hipotensiune arterială, greaţă, care cresc în intensitate.

Tegumentele – hiperpigmentate (la insuficienţa corticosuprarenală primară cronică), reci pe membre, deshidratate, transpirate, uneori cianotice cu peteşii, temperatura corpului uneori crescută.

Muşchii prezintă crampe musculare, deseori dureri lombare.

Modificări cardiovasculare – contracţii cardiace atenuate, hipotensiune severă până la colaps, puls rapid, filiform, slab, pericol de deces prin insuficienţă circulatorie acută.

Tulburări digestive – greaţă, vomă, diaree, dureri epi-, hipogastrice de tip “abdomen acut”, care duc la scăderea rapidă a masei corporale.

Modificări renale – oligurie şi absenţa setei.

Tulburări neuropsihice – cefalee, fotofobie, convulsii, frisoane, tulburări de termoreglare cu hipo- sau hipertermie, anxietate, agitaţie, agresivitate, confuzii, obnubilare, torpoare, prostraţie.

Simptome ale factorului etiologic – hemoragii, febră, greaţă etc.

Variantele evoluţiei clinice:

- *cardiovasculară*, cu hipotonie gravă, colaps vascular (mai frecvent în hemoragii);
- *abdominală*, cu greaţă, vome, diaree, pseudoabdomen acut, etc.;
- *neuropsihică*, cu iritabilitate, delir, halucinaţii, etc.

Diagnostic de laborator:

- hiponatriemie pronunţată;
- hiperkaliemie accentuată;
- raportul Na/K sub 20;
- hipoglicemie, uneori foarte pronunţată;
- cortizolul plasmatic evident scăzut;
- eozinofilie, limfocitoză, hematocrit crescut;
- creşte ureea şi azotul rezidual, acidoză.

Tratamentul necesită intervenţii de urgenţă fără a aştepta rezultatele investigaţiilor de laborator.

Obiective şi metode de realizare:

- ***Înlăturarea factorilor declanşatori:*** oprirea hemoragiei, tratament antiinflamator cu antibiotice, căldură etc.
- ***Corectarea colapsului şi a deshidratării*** prin perfuzii i.v. cu soluţie de NaCl de 0,9%, de glucoză de 5% - 2 – 4 litri, DOCA (decosterone, mincortid, percotren), i.m., 10 mg.
- ***Echilibrarea cortizolemiei*** cu hemisuccinat de hidrocortizon, 100 mg, sau analogi (cortizol, prednisolon, dexametazon), i.v., bulus, apoi în perfuzie până la cca 600 mg/24 ore, cu scăderea treptată a dozei cu cca 30% fiecare zi, în funcţie de gradul de ameliorare, cu trecere la administrare i.m., apoi per os, ajungându-se în 5 – 7 zile la doza substitutivă bazală.
- ***Corectarea tulburărilor electrolitice*** se obţine prin administrarea gluconatului de calciu de 10%, i.v., lent în cazul hiperkaliemiei etc.
- ***Corectarea hipoglicemiei*** cu soluţie de glucoză de 5%, i.v., perfuzie, iar în hipoglicemiile profunde – soluţie de glucoză de 40% sau 20%, i.v., bolus, 40 – 100 ml, administrarea corticosteroizilor, i.v.

Profilaxia presupune:

- excluderea factorilor etiologici şi predispozanţi;

- administrarea dozelor mici (de menţinere) cu hidrocortizon, DOCA, tranchilizante înainte, în timpul şi după intervenţia chirurgicală vastă şi îndelungată, cu monitorizarea atentă a bolnavului;
- tratament permanent şi adecvat al insuficienţei corticosuprarenale cronice.

Prognosticul este favorabil în caz de tratament promt şi adecvat, cu excepţia hemoragiilor suprarenale, la care decesul se înregistrează în cca 50% de cazuri.

Restabilirea completă a sănătăţii şi a capacităţii de muncă este practic imposibilă în majoritatea cazurilor, bolnavii rămânând invalizi dependenţi corticohormonali pe tot restul vieţii.

Sindroamele adrenogenitale

Sindroamele adrenogenitale prezintă patologii determinate de modificări genetice, autozom-recisive în steroidogeneza corticosuprarenală cu afectarea sexualizării.

Sinonim – hiperplasie corticosuprarenală congenitală.

Etiopatogenia generală:
- modificări enzimatice în steroidogeneză;
- dereglarea sintezei de cortizol, uneori şi de alţi steroizi, posibil de la debutul funcţiei corticosuprarenale (10 săptămâni de gestaţie);
- creşterea sintezei de ACTH la un deficit de cortizol;
- hiperplazia corticosuprarenalelor şi stimularea sintezei de steroizi cu metaboliţii lor de până la (amonte) enzima deficitară;
- sporirea sintezei de steroizi pe căile care nu necesită enzima afectată.

Manifestările clinice ale sindroamelor adrenogenitale depind de enzima afectată, importanţa deficitului enzimatic, produşii de sinteză şi metabolizare din lanţurile integre şi cei acumulaţi în amonte de blocul enzimatic, de sexul genetic şi gonadic.

Formele clinice

A. Forma grăsoasă (lipoidă)

Etiopatogenia este determinată de deficitul enzimatic 20,22 desmolază de pe cromozomul 15, cu blocarea celor 3 stadii de transformare a colesterolului în pregnenolon (vezi biosinteza corticosteroizilor) şi a steroidogenezei în corticosuprarenale şi gonade (nu se produce aldosteron, cortizol, androsteron şi predecesorii lor).

Diagnosticul include semne de insuficiență corticosuprarenală totală, gravă, cu pierdere de sare, insuficiență glucocorticoidă şi de sexualizare precoce a băieților. Copiii cu genotip masculin, de regulă, au fenotip feminin (pseudohermafroditism). Copiii cu genotip feminin au organe genitale externe şi interne normal dezvoltate. Are loc hipertrofia grăsoasă a suprarenalelor.

B. Forma cu pierdere de sare

Etiopatogenia. Deficitul de 3β – hidroxisteroid dehidrogenază de pe brațul scurt al cromozomului 1 (uneori şi de 21 hidroxilază), blochează steroidogeneza pe toate 3 linii la nivelul transformărilor pregnenolon în progesteron, 17-OH pregnenolon în 17-OH progesteron, DHEA în androstendion, cu acumulare în surplus a DHEAS şi cu insuficiență de mineralocorticoizi, cortizol, androstendion şi testosteron.

Diagnosticul include sindromul de pierdere de sare, virilizare la fete (pseudohermafroditism), absența virilizării cu pseudohermafroditism la băieți. La nou-născut – hipospadie, criptorhism (fermentopatii în testicule). Rareori sunt prezente forme atipice cu adrenarhe precoce, dereglări menstruale, hirsutism, acnee, sterilitate.

Evoluția bolii este gravă cu multe decese în primii ani de viață.

C. Forma hipertonică, apubertară

Etiopatogenie. Deficitul de 17α - hidroxilază de pe cromozomul 10 exclude transformările pregnenolon în 17-OH, pregnenolon în DHEA şi progesteron în 17-OH, progesteron în androstendion, urmate de insuficiența de corticosteroizi, androgeni şi surplus de corticosteron şi DOC.

Sunt descrise circa 200 cazuri, rareori se asociază cu deficit de 20-liază.

Diagnosticul. *Băieții* au aspect genital feminin sau intersexual, pseudohermafroditism masculin (vagin, criptorhidie etc.). *Fetele* se nasc cu genitalii normale. Pubertatea nu se produce la amble sexe, de aceea majoritatea bolnavilor se prezintă fenotipic ca femei fără semne de maturizare sexuală, cu amenoree primară. Tensiunea arterială va creşte, fiind însoțită de hipokaliemie şi alcaloză.

D. Forma virilizantă pură

Etiopatogenie. Din cauza deficitului parțial de 21 hidroxilază de pe cromozomul 6, are loc blocarea transformării progesteron în DOC şi 17-OH, progesteron în deoxicortizol.

Sinteza insuficientă de cortizol crește nivelul de ACTH, provoacă hiperplazia corticosuprarenalelor și hipersecreție de androgeni cu virilizare.

Sinteza insuficientă de aldosteron condiționează sindromul pierderii de sare.

Diagnosticul. Este cea mai ușoară formă și cea mai frecvent întâlnită (cca 70%) din formele clinice ale sindroamelor adrenogenitale.

La fetițe se înregistrează pseudohermafroditism feminin cu clitoris peniform, labiile cu aspect scrotal, sinus urogenital, uter și vagin rudimentare. Ulterior amenoree, dismenoree, sterilitate, tip constituțional, pilozitate și voce de tip masculin.

La băieți sunt prezente perturbări cu caractere izosexuale: stabilirea precoce a caracterelor sexuale secundare, uneori cu criptorhidie, testicule mici, malignizarea lor, sterilitate. Devreme se închid zonele de creștere a oaselor, talia rămânând joasă.

E. Forma cu virilizare și pierdere de sare

Etiopatogenie. Se înregistrează la insuficiența totală de 21-hidroxilază, fiind blocată evident și sinteza de aldosteron.

Frecvența deficitului parțial de 21-hidroxilază formă clasică este de 1 : 10000, iar la eschimoșii din Alasca 1 : 250; forme non clasice, ușoare – 1 : 1000, iar la unii evrei (Askenatzy, italici) 1 : 40.

Diagnosticul. Este o formă severă cu virilizare prenatală a fetițelor, sindrom de pierdere de sare, semne tipice de insuficiență suprarenală severă (deshidratare, hiponatriemie, hiperkaliemie, acidoză).

F. Forma hipertonică

Etiopatogenie. La deficit de 11β-hidroxilază de pe cromozomul 8 are loc blocarea transformărilor 11-dezoxicorticosteron în corticosteron și 11-dezoxicortizol în cortizol cu exces de 11-dezoxicorticosteron (mineralocorticoid activ), 11-dezoxicortizol și androgeni.

Frecvența: 5 – 10% din sindroamele adrenogenitale, mai des la evreii din nordul Africii (1 : 100000 de nou-născuți).

Diagnosticul – virilizare pre- și postnatală, hipertensiune arterială (reținerea de Na lichid, cu creșterea volumului seric circulant). Deseori hipopotasemie.

Tratamentul cu corticoizi administrat adecvat, precoce, deseori poate restabili dezvoltarea fizică, sexuală, fertilitatea, normalizarea tensiunii arteriale.

Diagnosticul de laborator al sindroamelor adrenogenitale

- La nou-născuţii cu organe genitale ambigue se determină cromatina sexuală şi cariotipul.
- 17-KS urinari, hormonii şi metaboliţii lor din "amontele" deficitului enzimatic crescuţi pot preciza forma etiopatogenică şi clinică a bolii (de ex.11-DOC pentru deficitul de 11β – hidroxilază).
- Scade nivelul hormonilor şi a metaboliţilor din "aval".
- Ionograma cu dozările de Na, K seric certifică modificările steroidogenezei pe linia mineralocorticoizilor.
- Uneori se înregistrează hipoglicemie.
- Proba de inhibiţie cu dexametazon scade excreţia de 17- KS cu peste 50% comparativ cu valoarea iniţial ridicată, minimalizând şi tabloul clinic.
- Metodele imagistice confirmă hiperplazia suprarenalelor, tumoarea suprarenală dobândită, hipoplazia aparatului genital, închiderea precoce a cartilajelor de creştere.
- Diagnosticul prenatal include determinarea HLA – BW47 – în forma cu pierdere de sare CYP 21B.

Investigarea în masă a nou-născuţilor include determinarea 17-OH hidroxiprogesteron într-o picătură de sânge din talpa copilului.

Diagnosticul diferenţial se face cu bolile asociate cu hermafroditism, hirsutism, tulburări de pubertate:

- hermafroditism adevărat sau fals în caz de intersexualitate;
- hirsutism idiopatic (în majoritatea cazurilor);
- hirsutism din cauze ovariene: OPV, tumori androgeni-producătoare;
- hirsutism iatrogen: cu androgeni exogeni, steroizi anabolizanţi;
- pubertate precoce masculină adevărată cu gonade mature pubertar;
- pseudopubertate masculină din tumorile testiculare;
- hipoaldosteronism medicamentos indus de terapia îndelungată cu heparină, indometacină, β-blocante, spironolacton, elipten, hloditan, metopiron.

Tratamentul

Obiective şi metode de realizare

Blocarea sintezei crescute de androgeni se obţine prin administrarea de *glucocorticoizi: prednisolon*, 5-10 mg/zi sau *dexametazonă*, 0,5-1,5

mg/zi doze minimale necesare. Unii autori recomandă tratamentul din săptămâna a 5-a de sarcină.

Rehidratarea organismului se realizează prin administrarea de mineralocorticoizi, în special administraţi copiilor cu sindromul pierderii de sare: *soluţie DOCA* de 0,5% – 1 sau 2 ml/zi, i.m. sau *fludrocortizon (florinef, cortinef)* per os, tablete a câte 0,1 sau 1 mg de 2-3 ori/zi, alimentaţie hipersalină.

Stimularea dezvoltării semnelor de maturizare sexuală din pubertate în cazul deficitului de hormoni gonadali se obţine prin administrarea terapiei de substituţie cu androgeni sau estrogeni.

Corecţia chirurgicală a tractului genital se recomandă în primii ani de viaţă, la compensarea bolii, după terapia cu glucocorticoizi timp de peste un an. Se face mascarea clitorisului, plastia de vagin la fetiţele cu un orificiu perineal.

Dispensarizarea

Pentru a menţine starea relativ bună a sănătăţii, e nevoie de administrarea terapiei cu glucocorticoizi pe viaţă, periodic şi alte medicaţii, dirijate de endocrinolog.

De 2-4 ori/an se va consulta ginecologul, urologul, se va determina excreţia cu urina a 17-KS, 17-OH progesteron şi alte investigaţii la necesitate.

Prelegerea 11

DIABETUL ZAHARAT (I)

Hormonii pancreasului endocrin. Reglarea hormonală a metabolismului

11.1. Pancreasul endocrin, hormonii pancreasului şi rolul lor în reglarea metabolismului glucidic

Pancreasul este un organ impar, situat retroperitoneal şi care secretă enzime digestive (partea exocrină) şi diverşi hormoni (partea endocrină). Partea endocrină a pancreasului este reprezentată prin insule descrise în 1869 de *Langerhans*. Insulele pancreatice (insulele Langerhans) sunt repartizate difuz în parenchimul exocrin al pancreasului, alcătuind 1 -1,5% din volumul total al acestuia şi au în diametru 50-400 milimicroni (majoritatea insulelor au în diametru 200 milimicroni). În pancreasul omului matur pot fi depistate de la 170 mii până la 2 milioane de astfel de insule.

În embriogeneză, pancreasul se dezvoltă din două proeminenţe ale duodenului: din una se formează capul, iar din a doua – corpul şi coada. Formarea insulelor în pancreasul omului începe în a 10-a zi, iar la a 11-a zi în ele apare deja insulina, nivelul căreia rămâne relativ stabil în perioada de la a 12-a până la a 14-a zi de gestaţie, apoi (zilele 14-20) creşte. La a 11-a zi de dezvoltare se identifică de asemenea producerea de glucagon. Nivelul acestuia depăşeşte de câteva zeci de ori nivelul insulinei.

Ţesuturile endocrin şi exocrin ale pancreasului se dezvoltă din epiteliul pancreatic embrionar. Mecanismele, ce realizează diferenţierea acestui ţesut în ţesut acinos şi ţesut insular, nu sunt complet studiate. Din ţesutul mezenchimal a fost căpătat un factor ce stimulează ADN, ARN şi sinteza în epiteliul pancreatic al embrionului şi care realizează, probabil, controlul asupra proliferarii şi diferenţierii epiteliului pancreatic în ţesut acinos şi celulele beta.

Se consideră că celulele endocrine se dezvoltă din canaliculele pancreasului de origine endodermală. Totodată, unii savanţi sunt de părerea că insulele pancreasului şi celulele cromafine ale tractului gastrointestinal reprezintă produşi ai celulelor neuro-ectodermale ale crestei nervoa-

se, care în stadiile iniţiale de dezvoltare au migrat în sectorul anterior al tubului intestinal.

Insulele pancreasului au o vascularizare capilară bogată, aceasta formând o reţea sinusoidă. Printre fibrele nervoase depistate în insule au fost identificate atât elemente nervoase colinergice, cât şi adrenergice. Stimularea sistemului nervos simpatic deprimă secreţia insulinei, iar stimularea sistemului nervos parasimpatic o sporeşte.

Celulele insulare conţin granule secretorii, înconjurate de membrane. Comparativ cu mitocondriile celulelor acinoase, mitocondriile celulelor insulare sunt relativ mai mici. Complexul Golgi este situat lângă nucleu, reţeaua endoplasmatică granulară şi polizomii sunt dispersaţi în toată citoplasma. Sunt prezenţi relativ nu prea mulţi lizozomi, fiind clar determinat sistemul microtubular-microvilozitar, de mare importanţă în procesele de eliminare a hormonului din celule.

Insulele Langerhans sunt reprezentate prin celulele de tip α, β, delta, G, E, F. Celulele α constituie 20- 25% din componenţa celulară a insulelor şi prezintă locul de formare a glucagonului. La om şi la cobai ele sunt situate aproape uniform pe toată suprafaţa insulei. Predomină însă celulele-beta (75-80%), în care se sintezează şi se depozitează insulina. Aceste celule conţin granule dreptunghiulare cu o matrice cristalină înconjurată de un material amorf.

Celulele delta reprezintă locul de formare a somatostatinei. La microscopia electronică a pancreasului uman, în ele se depistează granule secretorii mari rotunjite, care se deosebesc de granulele celulelor α şi β.

La microscopia electronică se determină specia celulelor delta, care conţin granule de dimensiuni mai mici, numite celulele G. Se consideră că ele reprezintă sediul de formare a gastrinei. Mulţi autori au descris celule G identificate cu ajutorul microscopului electronic. Acestea nu conţin granule secretorii, în citoplasma lor fiind prezenţi reticulul endoplasmatic şi mitocondriile. Se presupune că celulele-G sunt cambiale şi servesc ca sursă pentru formarea celorlalte celule insulare.

Celulele E conţin granule relativ mari, de formă variabilă. Fiind cercetate cu ajutorul microscopiei electronice, ele pot fi deosebite clar de granulele secretorii ale celulelor α, β şi delta.

Celulele F sau celulele PP conţin granule de dimensiuni mai mici decât granulele α, β şi delta. Aceste celule se localizează în partea periferică a in-

sulelor Langerhans, fiind identifice şi printre celulele exocrine şi epiteliale ale dutelor pancreasului.

Insulina. În 1921 *Banting* şi *Best* au căpătat din pancreasul de câine un extract ce combătea hiperglicemia şi glucozuria. Peste un an au fost obţinute preparate comerciale de insulină, utilizate la tratarea bolnavilor de diabet. În anul 1921 acţiunea insulinei a fost descrisă de *Păulescu*. Structura chimică a insulinei a fost descifrată în 1953 de *Sânger* şi colaboratorii săi.

Insulina reprezintă o polipeptidă constituită din două lanţuri, care includ 51 de aminoacizi. Lanţul A conţine 21 de aminoacizi, lanţul B – 30. Ambele lanţuri conţin punţi disulfidice între radicalii de cisteină în poziţiile B7 şi A7, B19 şi A20. Lanţul A mai include o punte disulfidică care leagă radicalii de cisteină în poziţiile A6-11.

Consecutivitatea aminoacizilor în molecula insulinei a fost studiată la peste 25 de specii de animale. Insulina umană şi insulina porcină au cea mai apropiată componenţă aminoacidică, deosebindu-se numai printr-un aminoacid în poziţia B_{30}: în insulina umană aici este situată treonina, iar în cea porcină – alanina. Diverse varietăţi de insulină se deosebesc nu numai prin componenţa aminoacidică, dar şi prin spirala alfa, care determină structura secundară a hormonului. Mai compusă este structura terţiară, care formează segmente (centre) responsabile de activitatea biologică şi proprietăţile antigenice ale hormonului. Structura internă a moleculei de insulină are mare importanţă în interacţiunea ei cu receptorul şi în manifestarea acţiunii biologice. Cercetările cu ajutorul razelor Röentgen au relevat că unitatea hexameră a zinc-insulinei cristaline constă din trei dimeri. Dimerii insulinei sunt legaţi în cristale prin punţi de hidrogen în poziţiile B_{24} şi B_{26} ale grupelor peptidice.

În soluţie, molecula de insulină trece uşor în stare de agregare, care depinde de temperatură, pH şi conţinutul de zinc. Insulina cristalină conţine, de regulă, 0,3—0,6% zinc. Masa moleculară a insulinei alcătuieşte aproximativ 6000, la o valoare alcalină a PH-ului, şi aproximativ 12 000 la o valoare acidă a acestuia. În caz de creştere a conţinutului de zinc, apar forme agregate cu masa moleculară de la 50 000 până la 300 000.

Steiner şi coaut. (1967-1969) au demonstrat că în procesul de biosinteză se formează mai întâi molecula proinsulinei, de la care se desprinde apoi molecula de insulină şi de peptidă C. Sinteza proinsulinei are loc în ribozomii reţelei endoplasmatice ordinare. Studiile recente au arătat că iniţial se formează preproinsulina, care în microzomi se transformă foarte repede

în proinsulină, transportată din cisterne în complexul Golgi. Perioada de la inițierea sintezei insulinei până la trecerea ei în complexul Golgi alcătuieşte circa 20 min. În complexul Golgi are loc convertirea proinsulinei în insulină. Reacția este dependentă de energie, iar pentru realizarea ei sunt necesare 30-60 min. Se consideră că insulina se formează din proinsulină nu numai în complexul Golgi, dar şi în granulele secretorii nou-formate, sau în «progranule», care părăsesc complexul Golgi şi se plasează în citoplasma celulară. În aceste granule, procesul de formare a insulinei din proinsulină se realizează pe parcursul mai multor ore.

Convertirea proinsulinei în insulină se realizeaza cu participarea a două tipuri de enzime proteolitice: a enzimei analogice cu tripsina şi a carboxipeptidazei B. Ultima este necesară pentru scindarea fragmentului C-terminal, care rezultă din forma intermediară a proinsulinei – intermediata I, în care peptida C este despartită de grupa terminală a lanțului A. Exista şi o alta formă a proinsulinei – intermediata II, în care peptida C este despărțită de terminalul C al lanțului B. Astfel, granulele pe lângă insulină şi peptida C (94%), conțin de asemenea proinsulină, intermediate (circa 6%) şi ioni de zinc.

Pe măsura biosintezei insulinei, în celulele β se formează progranule, sau vacuole condensatoare, care se deosebesc de granulele mature după duritate. O dată cu maturizarea, duritatea granulei creşte, în special în centrul ei, unde insulina, formată din proinsulină, se cristalizează cu participarea zincului. Peptida C eliberată ramâne în spațiul ce înconjoară cristalele de insulină. Rolul zincului în formarea granulelor încă nu este clar. Cu toate acestea s-a stabilit că majoritatea zincului ce se conține în insulele pancreasului se găseşte în granule şi, după cum s-a menționat mai sus, se eliberează în perioada secreției insulinei. Secretia insulinei se realizeaza prin emiocitoză: migrarea granulelor spre membranele celulelor β, contopirea granulelor cu membrana celulară, dizolvarea membranei în locul de contact şi, în sfârşit, extruzia emiocitotică a granulei – excavarea conținutului granular în exterior. Acest proces de transportare a granulelor spre membrana celulară se realizează prin sistemul microtubular-vilos. Microtubii se formează prin polimerizarea subunităților proteinice (tubuline) şi în multe tipuri de celule canaliculare polimerazate se află în echilibru dinamic cu polul subunităților lor. AMPc şi ionii de calciu, care influențează secreția insulinei, modifică echilibrul între subunități şi microtubi în direcția poli-

merizării microcanaliculelor. Nu este exclus că această influență a AMPc asupra sistemului microcanalicular se realizează prin fosforilarea proteinilor microcanaliculare. Microcanaliculele sunt capabile de a se contracta şi a se relaxa deplasând granulele spre membrana plasmatică.

Microvilozitățile (microfilamentele), fiind parte componentă a sistemului microtubular-vilos, sunt localizate la periferia celulei şi contactează direct cu membrana plasmatică. Când granula, ce conține insulină, se apropie de membrană, microvilozitățile parcă o acoperă, conducând-o spre membrana celulară unde realizează procesele de contopire şi dizolvare a membranei în punctul de contact, favorizând astfel procesul de extruzie – descărcarea granulei, evacuarea conținutului acesteea în exterior. Ca urmare a schimbării proprietăților fizice ale mediului, are loc desprinderea zincului, insulina cristalină devenind solubilă.

Funcția celulelor β constă în menținerea homeostazei energetice în organism, iar receptorii energetici ai acestor celule acceptă devierile minime ale concentrației în sânge ale moleculelor din care fac parte: glucoza, aminoacizii, corpii cetonici, acizii graşi. Concentrațiile fiziologice ale d-glucozei, L-aminoacizilor, corpilor cetonici şi ale acizilor graşi stimulează secreția insulinei, în timp ce metaboliții (lactatul, piruvatul, glicerina) nu o influențează. Vom menționa că acțiunea stimulatoare a corpilor cetonici, acizilor graşi şi aminoacizilor se manifestă la un anumit nivel (substimulator) al glucozei, de aceea în acest context ar fi mai corect de a numi aceste substanțe stimulatori glucozodependenți ai secreției insulinei.

Astfel, nivelul glucozei în sânge reprezintă cel mai important factor de reglare a secreției insulinei. Însă mecanismul exact al acțiunii glucozei asupra secreției insulinei nu este cunoscut. În prezent se promovează două teorii. Conform primei, glucoza se leagă cu glucoreceptorul specific, situat pe membrana celulei β , formând complexul respectiv, care stimulează eliberarea insulinei nemijlocit sau prin intermediul «mesagerului secundar». S-a stabilit că transportarea glucozei prin membrana celulară este realizată de o proteină, a cărei structură încă nu este precizată. Conform celei de a doua teorii, stimularea secreției insulinei are loc în urma formării metaboliților glucozei în celulele beta, acumularea cărora reprezintă «semnalul inițial» pentru secreția insulinei.

Paralel cu glucoreceptorii, pe membrana celulelor β există receptori la aminoacizi. Cuplarea aminoacizilor cu aceşti receptori se realizează prin

intermediul unui transportator, deocamdată neidentificat, care induce un mecanism de stimulare a secreției insulinei.

Glucoza, ce pătrunde în sânge din tubul digestiv, favorizează o eliminare mult mai considerabilă a insulinei din celulele beta ale pancreasului şi, fireşte, o creştere mai mare a nivelului insulinei în plasma sanguină, comparativ cu aceeaşi cantitate de glucoză administrată intravenos. Această diferență în eliberarea insulinei ca răspuns la o cantitate egală de glucoză se explică prin faptul că glucoza din tractul gastrointestinal stimulează secreția insulinei nu numai prin creşterea nivelului ei în sânge, dar şi prin intermediul activizării mecanismului ce include secreția unor hormoni ai tubului digestiv: gastrinei, secretinei, pancreoziminei, glucagonului, polipeptidei gastrice inhibitoare, peptidei insulinotrope glucozodependente.

Proteinele şi aminoacizii, de asemenea, stimulează eliberarea insulinei. Dintre aminoacizi, o influență mai considerabilă asupra secreției insulinei exercită arginina şi lizina. Un rol important în controlul secreției insulinei revine şi altor factori: sistemului nervos simpatic şi parasimpatic, hormonului somatotrop, hormonilor corticosuprarenali, lactogenului placentar, estrogenilor etc.

Secreția insulinei ca răspuns la stimularea cu glucoză reprezintă o reacție bifazică, alcătuită din stadiul rapid, precoce, de eliberare a insulinei, numit prima fază a secreției (durata – 1-2 min), şi faza a doua, care se caracterizează printr-o eliberare mai lentă (durata – până la 25-30 min).

Mecanismul de eliberare a insulinei reprezintă un sistem multicomponent, în care rolul principal aparține AMPc şi ionilor de calciu. Activarea proceselor de eliberare a insulinei este însoțită de creşterea concentrației de calciu intercelular. Sub influența glucozei, sporeşte deplasarea calciului din lichidul extracelular în celulă. Se modifică viteza cuplării lui cu calmodulina şi disocierea complexului calciu – calmodulină.

Prima fază de secreție a insulinei depinde de viteza penetrării calciului prin membrana celulei β. Totodată, calciul extracelular, peste 3-5 min după infuzia glucozei, se acumulează pe suprafața internă a membranei celulare, iar creşterea rapidă a concentrației intracelulare "inițiază" prima faza de secreție a insulinei. Calciul intracelular situat în citosol şi granule participă la menținerea reglării prolongate a eliberării insulinei, influențând astfel mai ales faza a doua de secreție. Paralel cu ionii de calciu, un mare rol în secreția insulinei îi revine AMPc, care activează enzimele (proteinkinaza şi fosfoproteinfosfa-

taza), responsabile de formarea subunităţilor sistemului microtubulomicrovilozic; în consecinţă, acest sistem devine sensibil la calciu şi sub acţiunea lui se iniţiază procesul de deplasre a granulelor spre membrana celulară.

Insulina secretată de pancreas este repartizată în organism nu numai în circulaţia sanguină periferică, dar şi în limfă, bilă, urină. Perioada ei de înjumătăţire constituie 3-5 min.

Metabolismul insulinei are loc mai ales în ficat şi rinichi. Astfel, în ficat sunt reţinute circa 50% din insulina din vena portă. Aproximativ 40% sunt reţinute de rinichi, unde are loc filtrarea ei în glomerule, iar în tubii contorţi proximali insulina se reabsoarbe aproape complet şi este metabolizată de enzimele proteolitice în citosolul celular al mai multor ţesuturi; aceste enzime sunt deosebit de active în ficat, rinichi şi pancreas. Un rol important în trasformarea insulinei aparţine glutation-insulin-transhidrogenazei, care participă (predominant în ficat) la reducerea punţilor disulfidice, cu eliberarea lanţurilor A şi B intacte şi inactivarea biologică a hormonului.

Se ştie că acţiunea biologică a hormonului, inclusiv a insulinei, depinde nu numai de viteza secreţiei lui de către glanda endocrină, de trasportarea de la locul de secreţie către organele şi ţesuturile efectoare, dar şi de capacitatea acestuia de a se cupla cu receptorii celulei şi de a stimula formarea proteinei specifice, ce asigură efectul biologic.

Receptorul insulinei reprezintă o glicoproteidă din doi componenţi polipeptidici, care includ subunitatea alfa, cu masa moleculară 135 000, şi subunitatea beta, cu masa moleculară de circa 90 000. Subunitatea alfa este necesară pentru legarea insulinei. Procesul de cuplare induce fosforilarea subunităţilor beta ale receptorului propriu. După interacţiunea insulinei cu receptorul şi formarea complexului insulinoreceptor are loc internalizarea (penetrarea în celulă) şi deplasarea ulterioară sub formă de receptorosom spre aparatul lizozomal celular, unde insulina se distruge, iar receptorul se reîntoarce pe membrana plasmatică.

Se cunosc două tipuri de centre de legătură cu afinitate diferită la insulină. In afară de aceasta, între sectoarele receptoare există o interacţiune nemijlocită, pe măsura creşterii cuplării receptorilor la acest hormon scade aşa-numita cooperativitate negativă. Afinitatea receptorilor este maximă în momentul când ei sunt liberi de legătura cu hormonul, apoi scade pe măsura creşterii cuplării receptorilor cu el. Acest fenomen de cooperativitate negativă este propriu numai receptorilor insulinici şi se induce de însăşi insulină.

Micşorarea numărului de receptori şi a capacităţii lor de interacţiune cu insulina se observă în unele forme de diabet zaharat. Astfel, în diabetul asociat cu obezitate, de asemenea la bolnavii cu diabet nonobezi, dar cu concentraţia insulinei în sânge crescută, s-a evidenţiat diminuarea numărului de locuri receptoare. Numărul receptorilor insulinici este scăzut şi în caz de insulinom, acromegalie şi obezitate. În diabetul zaharat cu nivel scăzut de insulină în sânge se observă creşterea densităţii receptorilor insulinei. A fost evidenţiată şi o formă de diabet zaharat asociat cu distrofie pigmentopapilară a pielii (*acantosis nigricans*), dezvoltarea căruia este cauzată de formarea de anticorp pentru receptorii insulinici. Aceşti anticorpi inhibă cuplarea insulinei: în unele cazuri, ca urmare a reducerii numărului de receptori, în altelea datorită micşorării afinităţii receptorilor faţă de insulină. Interacţiunea receptorilor cu autoanticorpii este mult mai dură decât legătura cu insulina, ceea ce determină o rezistenţă insulinică pronunţată.

În cetoacidoza diabetică, cuplarea insulinei scade cu mai mult de 50% din contul micşorării afinităţii faţă de ea a receptorilor insulinici.

Nivelul crescut al hormonului somatotrop în serul sanguin în acromegalie determină hiperinsulinemia, care, la rândul său, ca urmare a reglării inverse, duce la reducerea densităţii receptorilor şi, în consecinţă, la scăderea asocierii insulinei cu receptorii.

Hipercorticismul experimental, de asemenea, este însoţit de diminuarea cuplării insulinei cu receptorii săi specifici ca urmare a micşorării afinităţii receptorilor la insulină.

La bolnavii ce suferă de insulinom, paralel cu reducerea numărului receptorilor (reglarea inversă) se observă creşterea afinităţii pentru insulină. Ea se evidenţiază la bonavii cu come hipoglicemice frecvente, care apar după 2—6 ore de inaniţie. Totodată, la bolnavii ce suportă proba de inaniţie timp de 24 ore şi mai mult, şi în caz de absenţă a hipoglicemiilor frecvente, afinitatea receptorilor pentru insulină este normală. Aceste date relevă că patologia la nivelul interacţiunii insulinoreceptoare poate condiţiona dezvoltarea insulinorezistenţei, şi invers, creşterea nivelului insulinei în serul sanguin poate induce defectul structurilor receptorii.

Glucagonul. După obţinerea preparatelor comerciale de insulină s-a stabilit că în extractele pancreatice se conţine un factor ce induce hipoglicemia — glucagonul. Acesta reprezintă o polipeptidă alcătuită din 29 de aminoacizi. Sectorul N-terminal al moleculei de glucagon este mai

puțin mobil, ceea ce explică absența aproape completă în el a modificărilor conformative. Peptida N-terminală și partea centrală a moleculei de glucagon sunt responsabile de cuplarea acestuia cu receptorul și de activizarea adenilatciclazei.

Prin numeroase cercetări s-a stabilit că în procesul de biosinteză se formează mai întâi proglucagonul, de la molecula căruia, intracelular, sub acțiunea proteazelor, se desprinde molecula de glucagon. Masa moleculară a proglucagonului alcătuiește de la 8200 până la 12 000. Predecesorii glucagonului, posedând o masă moleculară diferită, reprezintă ca atare diverse, după mărime, sectoare ale moleculei de proglucagon, formate pe măsura scurtării sectorului N-terminal. Toate formele intermediare sunt biologic inactive, cu excepția glucagonului cu masa moleculară 3485.

Există date precum că proprietățile lipolitice ale glucagonului sunt determinate de sectorul lanțului lui polipeptidic, care include aminoacizii 19—23, iar proprietățile glicogenolitice — de aminoacizii 24—29.

Glucagonul secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans nimerește mai întâi în spațiul intracelular, iar apoi, cu fluxul sanguin, prin vena portă, în ficat. Nu este exclusă posibilitatea transportării glucagonului în organism în stare conjugată cu globulinele. Prin aceasta, în particular, se explică datele ce relevă că perioada de înjumătățire a glucagonului din plasma sanguină constituie de la 3 până la 16 min. Formele libere de glucagon metabolizează și sunt înlăturate rapid din sânge, pe când glucagonul cuplat cu peptidele plasmatice se metabolizează mai lent. Concentrația glucagonului în vena portă constituie de la 300 până la 4500 pg/ml, pe când în sângele periferic — până la 90 pg/ml, iar în urma infuziei argininei sau pancreoziminei crește până la 1200 pg/ml.

Receptorii la glucagon izolați din membranele plasmatice ale ficatului de șobolan fac parte din glicolipoproteide (masa moleculară circa 190 000) și sunt alcătuiți din câteva subunități (masa moleculară circa 25000). Capacitatea receptorilor de a interacționa cu hormonul nu este constantă și depinde de mai mulți factori. Cuplarea glucagonului cu receptorii scade în hiperglucagonemie, determinată de inaniție de lungă durată, de insuficiența insulinică și de administrarea exogenă a glucagonului. Însă, indiferent de această reglare inversă, procesul de activare a adenilatciclazei sub influența glucagonului nu se schimbă. Această stare se explică prin faptul că receptorii rămași capătă o înaltă capacitate de legare cu hormonul.

Principala acțiune glicogenolitică a glucagonului se realizează în ficat, unde glucagonul se cuplează cu receptorii hepatocitelor și activează adenilatciclaza, care transformă ATP în AMPc. Apoi se activează proteinkinaza AMPc-dependentă, care stimulează fosforilarea chinazei. Ultima convertește glicogenfosforilaza inactivă în forma ei activă, sub acțiunea căreia se intensifică glicogenoliza. Paralel cu aceasta, proteinkinaza inactivează glicogensintetaza, ceea ce frânează sinteza glicogenului.

Distrucția glucagonului are loc în ficat și rinichi. După unele date, sistemul enzimatic care scindează glucagonul, se deosebește de glutation-insulin-transhidrogenază, iar după altele, proteaza insulinospecifică participă atât la inactivarea insulinei, cât și a glucagonului. Circa 0,5 mg/24 ore din glucagonul secretat de celulele alfa se elimină cu bila.

În ultimii ani s-a stabilit că glucagonul se formează nu numai în pancreas, dar și în celule localizate în tubul digestiv. Astfel, deosebim glucagon pancreatic și glucagonul tractului gastrointestinal și imunoreactivitatea glucagon-asemănătoare, care posedă proprietăți și masă moleculară diferită. Imunoreactivitatea glucagon-asemănătoare posedă unele efecte lipolitice și glicogenolitice, stimulează eliberarea insulinei, formează complexe cu receptorii insulinici. Peptida identificată din acest extract a fost numită *gligentină*. Ea este alcătuită din 100 de aminoacizi și are masa moleculară 11625. Preparatele purificate de gligentină nu posedă activitate biologică. Se consideră că gligentina participă la procesul de biosinteză a glucagonului în celulele alfa ale pancreasului și a proteinelor celulelor intestinale ce posedă imunoreactivitate glucagon-asemănătoare (glucagon – like – activity (GLA).

În regiunea fornixului stomacului au fost depistate mai multe fracții de glucagon imunoreactiv: glucagon cu masa moleculară 3500 — formă biologic activă, și glucagon cu masa moleculară 2000 și 9000, care corespunde glucagonului biologic inactiv (proglucagon).

Glucagonul imunoreactiv de tip pancreatic este separat din intestinul subțire și din cel gros. Glandele salivare la animale și om conțin de asemenea glucagon imunoreactiv, cu masa moleculară 29 000—70 000, activitatea hiperglicemică a căruia corespunde cu cea a glucagonului porcin și care se leagă specific cu receptorii la glucagon ai membranelor hepatice de șobolan.

Glucagonul pancreatic are masa moleculară 3485, posedă activitate glicogenolitică de 100%, afinitate față de membranele plasmatice în valoare de $4 \cdot 10^{9}$. În cazul glucagonului gastrointestinal și imunoreactivității

glucagon-asemănătoare, aceşti indici sunt egali respectiv cu: 3500 şi 2900, 100% şi 50%, $3 \cdot 10^{-9}$ şi $5 \cdot 10^{-8}$.

După cum s-a menţionat, glucagonul posedă acţiune glicogenolitică şi gluconeogenică. Sub acest aspect, rolul său principal în organism constă în reglarea formării şi ieşirii glucozei din ficat cu scopul menţinerii homeostazei glucozei în sânge pentru aprovizionarea adecvată a ţesuturilor SNC, care utilizează glucoza în calitate de material energetic. Celulele alfa, ca şi celulele beta, sunt sensibile la schimbările minime ale nivelului de glucoză în sânge şi în spaţiul extracelular: în funcţie de aceasta se schimbă viteza secreţiei insulinei şi a glucagonului.

Aşadar, nivelul glucozei în sânge se menţine, în fond, prin secreţia insulinei şi a glucagonului. În perioada de inaniţie sau de restricţie a glucidelor, deja peste 40–48 ore conţinutul glucagonului în sânge creşte cu 50–100% comparativ cu concentraţia lui pe nemâncate. Aceste schimbări în secreţia de glucagon sunt însoţite de micşorarea concentraţiei de insulină în sânge, de aceea corelaţia nivelurilor de insulină şi glucagon scade până la 0,4 (în condiţii normale constituie 3,0). Majorarea producerii de glucagon conduce la sporirea glicogenolizei şi gluconeogenezei şi micşorarea rezervelor de glicogen. Hiposecreţia insulinei stimulează lipoliza, iar hipersecreţia glucagonului este necesară pentru convertirea acizilor graşi liberi în corpi cetonici. În stare normală, cu funcţionarea adecvată a celulelor alfa şi beta, hipoglicemia nu apare chiar şi în inaniţia îndelungată.

Hiperglicemia micşorează secreţia de glucagon, însă mecanismul acestei acţiuni nu este încă stabilit. Se presupune că celulele alfa conţin glucoreceptori specifici sensibili la schimbarea nivelului glucozei în sânge şi care la creşterea lui micşorează formarea şi secreţia glucagonului. Nu poate fi exclus şi faptul că această scădere a secreţiei de glucagon la creşterea concentraţiei de glucoză este mediată de formarea şi eliminarea sporită a insulinei ca răspuns la hiperglicemie.

Administrarea sau perfuzia de aminoacizi de asemenea stimulează eliminarea glucagonului, pe când majorarea concentraţiei acizilor graşi liberi în sânge micşorează nivelul de glucagon în plasmă.

O influenţă deosebită asupra secreţiei de glucagon exercită hormonii gastrointestinali. Astfel, gastrina, neurotensina şi substanţa P, bombezina, pancreozimin-colecistokinina, polipeptida gastrică inhibitoare, polipeptida intestinală vasoactivă intensifică producerea de glucagon, iar secretina inhibă eliberarea lui.

În timpul stresului şi activităţii fizice de lungă durată, se observă creşterea secreţiei de glucagon şi diminuarea eliberării insulinei.

Administrarea L-DOPA majorează nivelul glucozei, insulinei şi glucagonului la oameni practic sănătoşi, posibil prin intermediul stimulării receptorilor dopaminergici în hipotalamus sau al celulelor alfa şi beta din insulele pancreatice, în timp ce serotonina inhibă activitatea secretorie a celulelor alfa.

Somatostatina. Am expus deja caracteristica hormonului hipotalamic somatostatina şi am descris mecanismul ei de acţiune. Somatostatina se produce şi în celulele delta ale insulelor Langerhans. Aceste celule ocupă o poziţie intermediară între celulele alfa, situate la periferia insulei, şi celulele beta, concentrate în partea centrală. Celulele delta exercită o funcţie unică (numită paracrinică): realizează acţiune locală prin transmiterea hormonului nemijlocit de la o celulă la alta. Cercetările folosind microscopia electronică au evidenţiat aceste punţi de legătură între celule, care permit hormonilor cu masa moleculară mai mică de 800 să se deplaseze dintr-o celulă în alta, posibil, fără ieşirea hormonului în spaţiul intracelular.

Somatostatina suprimă secreţia insulinei şi a glucagonului la om şi la animale. Eliberarea ei este stimulată de administrarea leucinei, argininei, glucozei, pancreozimin-colecistokininei, gastrinei, polipeptidei gastrice inhibitoare, secretinei şi AMPc. Noradrenalina şi diazoxidul inhibă eliberarea somatostatinei. Acţionând asupra tubului digestiv, somatostatina oprimă eliberarea gastrinei şi secreţia gastrin-stimulată a acidului clorhidric, eliberarea pancreozimin-colecistokininei, contractarea veziculei biliare, absorbţia intestinală şi viteza fluxului sanguin în vasele tractului gastrointestinal.

Stimularea secreţiei somatostatinei de către hormonii gastrointestinali, şi invers, suprimarea de către somatostatina a eliberării lor, relevă că între aceşti hormoni există interacţiuni de tipul legăturii «inverse», care permite realizarea reglării vitezei de absorbţie a substanţelor nutritive din tubul digestiv în funcţie de componenţa lor calitativă.

Administrarea hranei prin tubul digestiv induce secreţia hormonilor gastrointestinali (în particular a somatostatinei), care influenţează activitatea celulelor alfa şi beta ale aparatului insulinar al pancreasului, activitatea funcţională a cărora este îndreptată spre menţinerea glicemiei în limite normale.

Modificarea secreției somatostatinei se observă în unele stări patologice. Astfel, în obezitate şi hiperglicemie se evidenţiază atât diminuarea concentrației somatostatinei, cât si micşorarea numărului de celule delta în insulele Langerhans, şi invers, la bolnavii ce suferă de diabet zaharat insulinodependent, precum şi în cazul distrugerii celulelor beta cu streptozotocină (în experiment), celulele delta sunt mărite în volum, ceea ce indică creşterea activităţii lor funcţionale.

Au fost descrise tumori ale aparatului insular al pancreasului constituite din celule delta (somatostatinome). Nivelul insulinei şi al glucagonului în serul sanguin la bolnavii cu astfel de tumori este scăzut brusc: se evidenţiază diabet zaharat moderat fără hiperglicemie considerabilă şi cetoză.

Polipeptida pancreatică este secretată de către celulele-F (PP) ale insulelor Langerhans, situate predominant la periferia acestora. Reprezintă o polipeptida constituită din 36 de aminoacizi, cu masa moleculară 4200. Hiperplazia celulelor secretoare de polipeptidă pancreatică a fost depistată în pancreasul persoanelor ce suferă de diabet zaharat insulinodependent, mai rar în diabetul zaharat insulinoindependent.

Polipeptida pancreatică stimulează secreţia sucului gastric, însă oprimă secreţia lui provocată de pentagastrină. Ea este un antagonist al colecistochininei şi suprimă secreţia pancreasului stimulată de colecistochinină. Concentraţia polipeptidei pancreatice în serul sanguin la oamenii practic sănătoşi constituie pe nemâncate circa 80 pg/ml. Ca răspuns la ingerarea hranei mixte, se observă o curbă bifazică caracteristică secreţiei polipeptidei pancreatice şi o creştere a nivelului lui în serul sanguin de 8-10 ori comparativ cu cel iniţial. Ingerarea glucozei, grăsimilor de asemenea este însoţită de creşterea concentraţiei polipeptidei pancreatice în sânge, iar după perfuzia intravenoasă a acestor substanţe secreţia hormonilor nu se schimbă. Administrarea atropinei, vagotomia blochează secreţia polipeptidei pancreatice ca răspuns la ingerarea alimentelor, şi invers, excitarea nervului vagus, precum şi administrarea gastrinei, secretinei sau colecistochininei sunt însoţite de creşterea nivelului acestui hormon în serul sanguin. Aceste date ne permit să constatăm că în reglarea secreţiei polipeptidei pancreatice, de rând cu sistemul nervos parasimpatic participă şi hormonii gastrointestinali. Aspectele metabolice şi funcţionale ale acţiunii polipeptidei pancreatice încă nu sunt clare pe deplin. Majorarea secreţiei acestei peptide se observă în tumorile pancreatice hormonal-active (insulinom, glucagonom), *în sindromul Werner—Morryson* şi în gastrinom.

11.2. Rolul insulinei şi al hormonilor de contrareglare în reglarea hormonală a metabolismului

Metabolismul glucidic. E cunoscut faptul că glucoza este principala şi aproape unica substanţă nutritivă pentru ţesuturile insulinoindependente. Astfel, creierul cu masa de 1400 g şi intensitatea circuitului sanguin de 60 ml/100 g de masă consumă pe minut 80 mg glucoză, adică circa 115 g în 24 ore. Ficatul, sediul principal de sinteză al glucozei (numai o parte neconsiderabilă de glucoză se formează în rinichi şi muşchi), este capabil să genereze această substantă cu viteza de 130 mg/min. Deci, 60% din toată glucoza formată în ficat este utilizată pentru asigurarea activităţii normale a SNC, această cantitate rămânând constantă nu numai în hiperglicemie, dar chiar şi în coma diabetică. Asimilarea glucozei de către SNC se micşorează numai atunci când nivelul ei în sânge scade sub 1,65 mmol/l (30 mg%).

În organismul omului şi animalului, glucoza absorbită din tubul digestiv se transformă în glicogen — polimer al glucozei cu masă moleculară mare. La sinteza unei molecule de glicogen participă de la 2000 până la 20000 molecule de glucoză. Formarea glicogenului din glucoză începe cu procesul de fosforilare a ei cu ajutorul enzimelor glucokinazei (în ficat) şi hexokinazei (în alte ţesuturi), formându-se glucozo-6-fosfat (G-6-P) cu conversia ulterioară în glucozo-1-fosfat (G-l-P) şi în uridindifosfoglucoză (UDPG). Ulterior, cu ajutorul enzimelor de polimerizare, se formează structuri cu catene lungi «ramificate» (cu catene laterale) ale glicogenului. Sinteza glicogenului are loc cu participarea câtorva enzime. Conversia G-6-P în G-l-P şi reactia inversă sunt controlate de enzima fosfoglucomutaza; formarea uridindifosfoglucozei se desfăşoară cu participarea UDPG-pirofosforilazei, a glicogenului — cu participarea glicogensintetazei (uridindifosfoglucoziltransferazei), iar a structurii «ramificate» a glicogenului — sub influenta enzimei glicogenoramificate (a-l,4-glican; a-l,4-glican-6-glicozil transferazei). Sinteza glicogenului este numită glicogenogeneză, iar scindarea — glicogenoliză.

La procesul de eliberare a glucozei din glicogen participă câteva enzime. Enzima cheie este fosforilaza. Sub influenţa AMPc şi fosforilazkinazei, fosforilaza se transformă din formă inactivă în cea activă. Această formă eliberează din glicogen G-l-P, care prin intermediul fosfoglucomutazei se transformă în G-6-P. Ambii monofosfaţi, după defosforilare (respectiv, de către enzimele glucozo-l-fosfatază şi glucozo-6-fosfatază), se transformă

în glucoză. Glucoza se obţine şi direct din glicogen, cu ajutorul enzimelor ce desprind catenele laterale ale acestuia (α-1,6-transglicozidaza).

Oxidarea G-6-P se efectuează pe calea glicolizei (ciclul Embden-Meyerhof) în condiţii anaerobe. Ciclul glicolitic al metabolismului glucozei se încheie cu formarea acidului piruvic, convertit apoi în mitocondrii în acid lactic în prezenţa oxigenului, piruvatul se decarboxilează în acetil-CoA. Această transformare este controlată de enzima piruvatdehidrogenaza, activitatea căreia este inhibată de acetil-CoA (competitiv cu CoA). Deci, în reglarea activităţii piruvatdehidrogenazei o importantă deosebită revine conţinutului cantitativ al acizilor graşi şi corpilor cetonici, la oxidarea cărora raportul cantitativ al acetil-CoA şi CoA se schimbă în favoarea primei.

Metabolismul fructozei de asemenea se efectuează pe calea glicolitică. O parte din fructoză se transformă în glucoză, iar o altă parte, sub influenţa cetohexokinazei, în fructozo-1-fosfat şi apoi în dihidroxiacetonfosfat, modificările ulterioare ale căreia au loc în ciclul glicolitic.

Acetil-CoA (produs al decarboxilării oxidative a piruvatului), formată în urma glicolizei în ciclul Embden-Meyerhof, se oxidează până la apă şi bioxid de carbon în ***ciclul Krebs*** (ciclul acidocitric). Acest proces decurge prin opt reacţii enzimatice consecutive, în urma cărora se elimină energie. La scindarea totală a unei molecule de glucoză se formează 38 molecule de ATP, dintre care 24 în ciclul Krebs. Enzimele acestui ciclu sunt localizate în matricea mitocondriilor (în peretele membranei interne). Acetil-CoA provenită din ciclul Krebs este un produs final nu numai al catabolismului glucidelor, dar şi al lipidelor, precum şi al unor astfel de aminoacizi, ca fenilalanina, tirozina, leucina, izoleucina.

Există şi calea directă de oxidare a glucozei — ciclul hexozomonofosfatic (pentozic), care predomină în eritrocite, gonade, corticosuprarenale, ficat. Deşi oxidarea în ciclul hexozomonofosfatic constituie numai 2% din metabolismul glucidic (în diabetul zaharat se poate mări până la 6%), importanţa acestui ciclu pentru organism este foarte mare. El asigură formarea pentozelor, acumularea NADP-H_2 — coenzimei dehidrogenazelor participante la sinteza acizilor nucleici, colesterolului, acizilor graşi, activizarea acidului folic şi formarea ATP. Ciclul hexozomonofosfatic asigură de asemenea procesele de hidroxilare, necesare pentru sinteza aminelor biogene (catecolaminele, serotonina) şi a hormonilor steroizi corticosuprarenali.

Lanţul reacţiilor consecutive ale ciclului pentozic conduce la formarea ribulozo-5-fosfatului, utilizat la sinteza nucleotidelor sau transformarea printr-o serie de reacţii reversibile în hexozomonofosfaţi, necesari în ciclul glicolitic.

Pe măsura epuizării rezervelor de glicogen, glucoza poate fi resintetizată din acid lactic (lactat), aminoacizi şi alţi compuşi. Acest proces este numit *gliconeogeneză*. Formarea glucozei din lactat are loc în ficat (***ciclul Cori***). Astfel, din lactat se formează piruvat, apoi G-6-P, care se transformă în glicogen sau glucoză, în funcţie de starea metabolismului în organism. Un loc aparte în procesele gliconeogenezei aparţine aşa-numitului ***ciclu al alaninei***, care se derulează în ţesutul muscular. În inaniţie, ca consecinţă a catabolismului proteinelor, se eliberează aminoacizi, peste 50% din cantitatea totală a cărora o alcătuieşte alanina. Pătrunsă în ficat, ea nu este utilizată la sinteza proteinelor, ci pentru formarea G-6-P prin stadiul piruvatului. O oarecare cantitate de alanină, de asemenea prin stadiul piruvatului, se transformă în G-6-P direct în ţesutul muscular. În muşchi alanina se formează din acid piruvic; donatorii principali de grupe NH_2 sunt astfel de aminoacizi ca leucina, izoleucina, valina.

Glicerina, care se formează în metabolismul lipidic, precum şi unii componenţi ai ciclului Krebs, acidul citric, acidul cetoglutaric şi într-o măsură mai mare acidul acetic, de asemenea servesc drept surse pentru resinteza glucozei.

Paralel cu glucoza, o mare importanţă în asigurarea energetică a organismului revine grăsimilor. În înfometare, cheltuielile energetice sunt, în fond, acoperite pe contul grăsimilor, glucoza păstrându-se pentru aprovizionarea cu energie a creierului. Acizii graşi suprimă asimilarea glucozei în muşchi. În hipoglicemie are loc mobilizarea acizilor graşi şi creşterea oxidării lor în muşchi; simultan, are loc diminuarea utilizării glucozei. Şi invers, aportul de glucide şi creşterea nivelului glucozei în sânge scade lipoliza şi sporeşte lipogeneza. Acest ciclu glucoză – acizi graşi este unul din mecanismele ce asigură homeostaza glucozei. Concentraţia corpilor cetonici, care reflectă metabolismul lipidic, are, după cum s-a menţionat, atribuţie directă la reglarea concentraţiei glucozei în sânge.

Acetil-CoA, fiind produsul final al ciclului glicolitic, poate fi utilizată ca sursă de energie (în ciclul Krebs). Ea, de asemenea, participă la sinteza trigliceridelor, colesterolului şi steroizilor, la formarea corpilor cetonici.

Locul central în reglarea hormonală a homeostazei glucozei în organism revine *insulinei*, sub influența căreia se activizează enzimele fosforilării glucozei (glucochinaza în ficat și hexokinazele în țesuturile muscular, adipos și în alte țesuturi), care catalizează formarea G-6-P. Majorarea cantității acesteea mărește activitatea căilor metabolice, pentru care ea este un produs inițial (ciclul hexozomonofosfatic și glicoliza anaerobă). Insulina mărește proporția participării glucozei în procesele de formare a energiei la un nivel constant de producere a energiei. Activarea de către G-6-P și insulină a glicogensintetazei și a enzimei glicogenoramificate sporește sinteza glicogenului. Paralel cu aceasta, insulina exercită acțiune inhibitoare asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice și frânează astfel ieșirea glucozei libere în sânge. Rezultatul final al acțiunii insulinei este hipoglicemia, care stimulează secreția hormonilor antagoniști ai insulinei, din care fac parte adrenalina și noradrenalina, glucagonul, STH, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, numiți și „hormoni de contrareglare".

În insuficiența insulinică relativă sau absolută sunt dereglate procesele penetrării glucozei în țesuturile insulinodependente, se semnalează diminuarea fosforilării oxidative și formarea G-6-P cu perturbarea ulterioară a căii glicolitice de oxidare a glucozei, dereglarea ciclului Krebs și a ciclului hexozomonofosfatic (pentozic), suprimarea sintezei glicogenului și intensificarea glicogenolizei.

Catecolaminele activează glicogenoliza în ficat și în mușchi. Majorarea sintezei sub influența catecolaminelor (în măsură mai mare, a adrenalinei) activează fosforilaza hepatică, descompunerea glicogenului și formarea unei cantități mari de glucoză liberă. Totodată, sporesc captarea oxigenului și cheltuielile energetice în legătură cu intensificarea activității cardiace, majorarea tonusului muscular și oxidării acidului lactic în ficat.

Glucagonul, similar adrenalinei, activizează adenilatciclaza, formarea AMPc, fosforilaza, glicogenoliza și ieșirea glucozei din ficat în circuitul sanguin. Această influență este mult mai mare decât la adrenalină. Însă glucagonul nu acționează asupra fosforilazei musculare și, prin urmare, nu mobilizează glicogenul muscular. Efectul hiperglicemiant al glucagonului este rezultatul stimulării glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice, inducției secreției adrenalinei, frânării difuziunei glucozei în mușchi.

Hormonul de creștere sporește ieșirea glucozei în sângele venelor hepatice, intensifică gluconeogeneza, diminuează direct utilizarea glucozei

la periferie, precum şi indirect prin intensificarea lipolizei şi creşterea concentraţiei în sânge de acizi graşi, care suprimă acţiunea insulinei asupra transportului membranar al glucozei.

Glucocorticoizii stimulează metabolismul proteinelor şi procesele de gluconeogeneză, măresc conţinutul de glicogen în ficat şi, într-o măsură mai mică, în muşchi, micşorează transportul glucozei prin membrană şi utilizarea ei periferică. Acţiunea hiperglicemică a ACTH este mediată în fond de glucocorticoizi.

Hormonii enumeraţi mai sus, precum şi TSH, hormonii tiroidieni şi cei sexuali influentează metabolismul glucidic şi modifică indirect metabolismul lipidic şi proteic.

Metabolismul lipidic. Grăsimile prezintă una din principalele surse de energie: 40—50% din energia produsă este asigurată de trigliceride (triacilglicerine), cărora le revin 95% din totalitatea lipidelor. Perioada înjumătăţirii acizilor graşi constituie câteva minute.

În intestin grăsimile alimentelor sunt emulsionate în picături extrem de mici cu participarea enzimelor hidrolitice şi a bilei. Lipazele specifice, ce acţionează pe suprafaţa acestor picături, hidrolizează trigliceridele, esterii colesterolului şi fosfoacilglicerinei până la acizi graşi, diacilglicerine, 2-monoacilglicerine, glicerină, colesterol, lizofosfatidilcolină. Aceste substanţe, asociindu-se cu acizii biliari, formează micèle mixte, dimensiunile cărora sunt de câteva ori mai mici decât dimensiunile particulelor emulsiei. Astfel de micèle sunt absorbite numai de celulele epiteliale ale intestinului subţire, unde părţile constituente ale micelei intră în reacţii de sinteză, cu formarea lipidelor simple şi compuse. Lipidele şi apoproteinele intestinale formează picături lipidice, numite chilomicroni. Acestea pătrund în vasele limfatice şi atribuie limfei un aspect caracteristic laptelui. Limfa, care conţine o mare cantitate de chilomicroni, prin ductul toracic drenează în sângele venos. Acizii graşi hidrosolubili cu catena carbonică scurtă, precum şi o oarecare parte de glicerină sunt reabsorbite prin capilarele sistemului portal.

Ajunse în capilare, trigliceridele, sub influenta lipazei lipoproteice, se hidrolizează în glicerină şi acizi grasi, iar ultimii pătrund uşor în ţesuturile periferice (lipaza lipoproteică plasmatică se deosebeşte de lipaza hormonosensibilă intracelulară). În tubul digestiv, prin intermediul proceselor descrise mai sus, sunt reabsorbite numai 40% din colesterol şi peste 85% din trigliceridele ingerate cu alimentele.

După cum am menţionat, în urma metabolismului glucidic se formează acetil-CoA, ATP, NADP-H_2 şi glicerol-3-fosfat, care se utilizează în sinteza grăsimilor, iar cantitatea lipidelor acumulate în depozitele adipoase de rezervă este determinată mai ales de conţinutul în raţia alimentară a glucidelor şi mai puţin de cantitatea grăsimilor.

Lipogeneza prezintă un proces de sinteză a acizilor graşi de novo, care decurge intens în ficat şi în ţesutul adipos. Biosinteza lipidelor ca atare are loc în citoplasma celulei şi numai o mică parte a ei, după cum afirmă unii autori, în mitocondrii.

Acetil-CoA formată în mitocondrii este capabilă de a penetra prin membranele lor în citosol numai după interacţiunea cu oxaloacetatul şi formarea citratului, care ajunge în citosol, unde se retransformă în acetil-CoA şi oxaloacetat. Deci, oxaloacetatul exercită rolul de catalizator, favorizând transferarea grupului acetilic din spaţiul intramitocondrial în citosol, unde cu participarea enzimei acetil-CoA, carboxilazei are loc carboxilarea acetil-CoA cu formarea de malonil-CoA.

Etapa de carboxilare a acetil-CoA este un reglator important al sintezei acizilor graşi; în toate etapele următoare ale lipogenezei participă fie malonil-CoA, fie acetil-CoA. Astfel, sub influenţa sintetazei acizilor graşi şi cu utilizarea unei molecule de acetil-CoA, se formează palmitil-CoA, capabilă la diverse transformări metabolice. La pierderea unei molecule de CO_2 şi CoA, se formează acidul palmitic, care include 16 atomi de carbon. Prin alungirea lanţului carbonic până la 18 atomi de carbon, în mitocondrii sau în reţeaua endoplasmatică acidul palmatic poate fi transformat în acid stearinic, iar supunându-se desaturării, tot el se transformă în acizii palmitoleic şi oleic.

Acizii graşi, esterificându-se cu glicerina, formează trigliceridele. În reacţia de esterificare participă nu glicerina liberă, ci derivatul ei glicerol-3-fosfatul, format în ficat din glicerină cu participarea enzimei glicerokinazei. Esterificarea acizilor graşi în ţesutul adipos poate avea loc numai în cazul unui aport suficient de dehidroxiacetonfosfat, care se formează în procesul glicolizei şi se converteşte în glicerol-3-fosfat cu participarea glicerolfosfatdehidrogenazei.

Insulina, atât în ficat, cât şi în ţesutul adipos, intensifică sinteza acizilor graşi şi a trigliceridelor. Pe lângă glucoză, în biosinteza endogenă a trigliceridelor pot fi utilizaţi compuşi ce provin din aminoacizi glicogenici. Lipogeneza hepatică este controlată de hormonul tireotrop şi hormonii

tiroidieni. Astfel, după hipofizectomie, sinteza hepatică a lipidelor se diminuează, restabilindu-se după administrarea tiroxinei.

Lipoliza este procesul de hidroliză a lipidelor cu formarea de acizi graşi neesterificaţi şi glicerină. Ea este catalizată de lipaza hormonodependentă intracelulară, care actionează asupra trigliceridelor fiind stimulată de AMPc. Lipaza limitează viteza lipolizei, iar formarea AMPc sub influenţa adenilatciclazei este controlată de diferiţi hormoni.

Membrana adipocitelor conţine receptori ce interacţionează cu hormonii posesori de proprietăţi lipolitice (catecolaminele, ACTH, STH etc.), precum şi receptori la insulină. În urma acţiunii hormonilor lipolitici sporeşte activitatea adenilatciclazei, se intensifică formarea AMPc, se activizează lipaza lipoproteică si lipoliza grăsimilor. Interacţiunea insulinei cu receptorii respectivi din contra, suprimă adenilatciclaza, conduce la diminuarea concentraţiei AMP şi la frânarea lipolizei. Lipoliza se accelerează la înfometare, muncă de lungă durată, hipotermie, stres. Acţiunea lipolitică a catecolaminelor (adrenalinei şi noradrenalinei) şi a glucagonului are loc prin activizarea adenilatciclazei. Din punct de vedere fiziologic, rolul noradrenalinei în procesul lipolizei se consideră mai important decât cel al adrenalinei. Noradrenalina se formează în terminaţiile adrenergice din ţesutul adipos şi asigură mobilizarea acizilor graşi.

Hormonul de creştere exercită o acţiune lipolitică puternică, mecanismul căreia diferă de cel al catecolaminelor. Administrarea hormonului de creştere provoacă majorarea concentraţiei acizilor graşi liberi în plasmă nu îndată, ci peste 2—3 ore. Această acţiune, proprie chiar şi unor doze neînsemnate de STH, este, probabil, determinată de diminuarea procesului de reesterificare a acizilor graşi liberi. Totuşi, STH exercită o anumită influenţă de modulaţie şi asupra activităţii adenilatciclazei.

Alţi hormoni hipofizari (ACTH, TTH, hormonul melanocitostimulator) de asemenea exercită acţiune lipolitică, deşi mai puţin pronunţată decât STH. Majoritatea autorilor consideră că această acţiune are loc prin activarea adenilatciclazei şi creşterea vitezei de formare a AMPc.

Hormonii tiroidieni şi corticosteroizii exercită acţiune permisivă asupra lipolizei, fiindcă acţiunea lipolitică şi calorigenă a catecolaminelor nu se manifestă în absenţa corticosteroizilor şi hormonilor tiroidieni. Totodată, există date precum că TSH, ACTH, şi, respectiv, hormonii tiroidieni şi corticosuprarenali induc sinteza de novo a adenilatciclazei şi, prin urmare, participă

nemijlocit la stimularea lipolizei. Pe lângă aceasta, hormonii tiroideni influențează activitatea enzimei acetil-CoA-sintetazei, localizată în mitocondrii, şi asupra enzimei glicerolfosfatdehidrogenazei, care se află în citosol. Aceste enzime participă atât la reglarea vitezei lipolizei, cât şi a lipogenezei.

După cum s-a menționat deja, insulina posedă proprietate antilipolitică caracteristică. De aceea, în diabetul zaharat, ca consecință a sporirii lipolizei, concentrația acizilor liberi grași în plasmă crește. Insulinoterapia contribuie la normalizarea nivelului lor.

Metabolismul proteic. Proteinele sunt componentul necesar al oricărui țesut al organismului. Ele nimeresc în organism cu alimentele şi în tubul digestiv sunt hidrolizate sub acțiunea enzimelor (pepsina, tripsina) până la peptide nu prea mari şi aminoacizi, absorbiți în sânge şi limfă. În organismul uman, pentru sinteza purinelor, pirimidinelor, porfirinelor, sunt utilizați numai aminoacizii. De aceea, toate proteinele administrate cu alimentele trebuie disociate prin diferite reacții enzimatice până la aminoacizi separați, utilizați la sinteza proteinelor organismului propriu.

Unii aminoacizi pot fi sintetizați în organism şi de aceea se numesc substituibili, iar alții nu pot fi sintetizati *de novo* şi se numesc insubstituibili. La ultimii se referă leucina, izoleucina, valina, lizina, metionina, fenilalanina, triptofanul, treonina, histidina şi arginina (histidina şi arginina se sintetizează în organismul omului matur). Alanina, acidul asparagic, cisteina, acidul glutamic, glicerina, prolina, serina, tirozina, asparagina şi glutamina sunt aminoacizi substituibili.

Sinteza proteinelor este un proces complex, care se deruleaza permanent. Informația despre structura oricărei proteine a organismului dat se păstrează în cromozomi sub formă de cod genetic.

În cazul sosirii semnalului despre necesitatea sintezei unei anumite proteine, de pe sectorul de ADN, pe care este codificată structura proteinei date, începe copierea informației – sinteza moleculei de ARN_m. Procesul de formare a ARN_m poartă numirea de *transcripție*. Dacă molecula de ADN este relativ stabilă, atunci perioada de înjumătățire a ARN_m constituie de la 2 până la 80 ore, adică echivalează cu timpul necesar pentru sinteza proteinei.

ARN_m format părăsește nucleul şi se îndreaptă spre ribozomi, unde se efectuează sinteza proteinei. Pe ribozomi se localizează ARN ribozomal (ARN_r) şi ARN de transport (ARN_t), care împreună participă la procesul de transcriere a informației încadrate în ARN_m şi de «asamblare» a proteinei

noi. De regulă, ARN_r şi metionil-ARN_t se fixează de un punct special al ARN_m, şi din acest moment începe mişcarea lor de-a lungul moleculei de ARN_m, în timpul căreia se «identifică» codoanele triplete şi începe «asamblarea» lanţului polipeptidic al proteinei noi.

Aminoacizii pot fi folosiţi de ribozomi numai după activarea lor de către enzimele respective, numărul cărora, probabil, nu este mai mic de 20 (conform numărului aminoacizilor).

Hormonii influenţează viteza de sinteză a proteinei pe mai multe căi: prin creşterea sau scăderea activităţii enzimelor ce participă la procesul de «asamblare» a moleculei proteice, prin modificarea transportului aminoacizilor necesari pentru sinteza proteinei, prin sporirea activităţii şi vitezei formării ribozomilor ce efectuează sinteza proteinei, prin creşterea vitezei de iniţiere a formării polizomilor, prin creşterea activităţii ARN-polimerazei şi vitezei formării ARN_m.

Unele substanţe pot inhibă, într-o măsură sau alta, procesele enumerate. Astfel, actinomicina, legându-se cu ADN, suprimă sinteza ARN_m şi astfel stopează acţiunea hormonilor asupra proceselor de transcripţie. Piromicina anihilează sinteza proteinelor, influenţând asupra ARN_r, şi inhibă reglarea hormonală a proceselor de translaţie.

Paralel cu procesele de sinteză a proteinelor, în organism decurg permanent procesele catabolismului proteic, produsul final al căruia la om este ureea.

Amoniacul, format în majoritatea celulelor în procesul de catabolizare a aminoacizilor, paralel cu alte substanţe ce conţin azot se transformă în ficat în uree, procesul având loc în ciclul Krebs - Ghenzeleyt. Amoniacul este transportat în ficat sub formă de glutamină, formată cu participarea glutamatului şi a enzimei glutaminsintetazei. În mitocondriile hepatice, glutamina disociază cu participarea glutaminazei în amoniac şi glutamat. Ultimul se întoarce în ţesut, iar amoniacul este utilizat la formarea carbamoilfosfatului în prezenţa enzimei carbamoilfosfatsintetazei.

O altă enzimă mitocondrială cu rol cheie în procesul iniţial de biosinteză a ureei este ornitincarbamoiltransferaza, care catalizează formarea citrulinei din carbamoilfosfat şi ornitină. Citrulina este transportată prin membrana mitocondrială în citosolul celulei, unde, cu participarea enzimei argininosuccinatsintetazei, interactionează cu aspartatul şi formează argininosuccinat, care sub acţiunea argininosuccinatliazei disociază în arginină şi fumarat. Arginina, cu ajutorul enzimei arginaza, se descompune în uree

şi ornitină, ultima fiind retransportată în mitocondrii, incluzându-se aici într-un nou ciclu de formare a citrulinei. Pentru formarea unei molecule de uree, în ciclul Krebs-Ghenzeleyt sunt utilizate 4 molecule de ATP.

În funcţie de căile de catabolizare, aminoacizii se subdivizează în glucogenici, cetogenici şi cu acţiune mixtă. Un aminoacid cetogenic este leucina, care se descompune în acid acetoacetic şi acetil-CoA, ambii provocând creşterea nivelului corpilor cetonici în sânge.

Izoleucina, lizina, fenilalanina şi tirozina sunt aminoacizi glucogenici şi cetogenici. Ultimii doi aminoacizi se descompun în fumarat şi acetoacetat, putând fi utilizaţi în procesele de gluconeogeneză.

Din aminoacizii glucogenici fac parte alanina, arginina, acidul asparagic, cisteina, cistina, acidul glutamic, glicina, histidina, hidroxiprolina, metionina, prolina, serina, treonina, triptofanul, valina. Produsele descompunerii acestor aminoacizi participă la procesele de gluconeogeneză.

Conţinutul aminoacizilor în serul sanguin se menţine permanent la un anumit nivel pe contul aportului lor din tubul digestiv şi depozite, adică din ficat şi muşchi. Muşchii conţin peste 50% din toţi aminoacizii liberi din organism. Cei mai mobili sunt alanina şi glutamina, ei constituind 50% din aminoacizii eliberaţi din muşchi. Alanina este sintetizâtă de novo în muşchi prin transaminarea piruvatului. O mare parte din glutamină pătrunde în rinichi, unde azotul scindat este folosit pentru formarea amoniacului. Alanina este reţinută în ficat, unde are loc conversiunea imediată a ei în glucoză prin formarea piruvatului. Procesul a primit numirea de ciclul alaninei şi, paralel cu ciclul lactatului (ciclul Cori), are o importanţă deosebită în procesele de gluconeogeneză.

Sistemul endocrin participă la reglarea metabolismului proteic atât direct, cât şi indirect prin influenţa primară asupra metabolismului glucidic, lipidic şi mineral.

În funcţie de influenţa lor asupra metabolismului proteic, toţi hormonii pot fi subdivizaţi în două grupe mari: a) hormoni acţiunea primară a cărora, stimularea proceselor de transcripţie, se manifestă în nucleul celulei (steroizii şi hormonii tiroidieni); b) hormoni ce stimulează procesele de transcripţie, efectuate în citoplasma celulei.

Acţiunea anabolică a insulinei constă în stimularea transportului aminoacizilor prin membrana celulară şi includerea lor în proteine, ceea ce conduce la diminuarea nivelului de aminoacizi în sânge. Această acţiune

a insulinei nu depinde de sinteza ARN şi nu este suprimată de actinomicină. Insulina inhibă activitatea aminotransferazelor şi enzimelor ciclului ureei. Efectul tardiv al insulinei se caracterizează prin creşterea activităţii ARN-polimerazei şi majorarea concentraţiei de ARN în ficat. Totodată, se măreşte viteza formării polizomilor şi ribozomilor.

Acţiunea insulinei asupra sintezei proteinelor în ficat este contrară acţiunii glucagonului, care sporeşte catabolismul aminoacizilor, mobilizându-i pentru procesele de gluconeogeneză.

Efectul principal al hormonului de creştere este stimularea proceselor anabolice, ceea ce determină accelerarea creşterii scheletului în hipersecreţia acestui hormon. El, ca şi insulina, stimulează transportul aminoacizilor şi încorporarea lor în proteine, sporeşte viteza formării polizomilor şi ribozomilor, activitatea ARN- polimerazei, cantitatea de ARN în celule, procese ce intensifică sinteza proteinelor. Hormonul de creştere inhibă activitatea enzimelor ce scindează aminoacizii. STH măreşte, de asemenea, nivelul somatomedinelor în serul sanguin. Paralel cu creşterea scheletului, în excesul hormonului de creştere sporeşte sinteza colagenului în oase, piele, alte organe şi ţesuturi ale organismului.

Administrarea hormonilor tiroidieni este însoţită de creşterea metabolismului bazal, tahicardie, diminuarea conţinutului de glicogen în miocard, creşterea sensibilităţii la acţiunea lipolitică a adrenalinei. Influenţa hormonilor tiroidieni asupra metabolismului se manifestă numai peste 48 ore şi mai mult, adică mult mai târziu decât acţiunea insulinei şi STH.

Intensificarea metabolismului bazal după administrarea hormonilor tiroidieni este o consecinţă a creşterii numărului şi dimensiunilor mitocondriilor, numărului de ribozomi şi conţinutului de citocrom în ei, precum şi a formării membranei mitocondriale. Activitatea ARN-polimerazei şi sinteza ARN (inclusiv, a ARN_m) sporesc. Hormonii tiroidieni nu influenţează transportul aminoacizilor. Sub acţiunea acestor hormoni creşte activitatea enzimelor, inclusiv a glicerolfosfatdehidrogenazei, citocromoxidazei, citocromului C, dehidrogenazei NAD-izocitrice.

Estrogenii măresc conţinutul de ARN, mai ales în ţesuturile-ţintă, sporesc cantitatea de proteine, activitatea ARN-polimerazei, viteza de sinteză a ARN. Se consideră că după cuplarea estrogenilor cu proteinele ahistone ale cromatinei nucleare are loc stimularea unei anumite regiuni a genomului şi formarea unor varietăti noi de ARN şi de proteine specifice (acide).

Această primă fază de acţiune a estrogenilor durează de la câteva minute până la 1 - 2 ore. Proteinele nou-formate influentează asupra creşterii conţinutului de ARN, ceea ce conduce la creşterea sintezei proteice. Durata fazei a doua a efectului hormonal este de 4 ore şi mai mult.

Acţiunea *androgenilor* asupra metabolismului proteic este similară acţiunii estrogenilor. Testosteronul şi alţi androgeni influenţează şi dezvoltarea ţesutului muscular, ameliorând transportarea aminoacizilor şi sporind activitatea ARN-polimerazei.

La administrarea dozelor mari de glucocorticoizi, se semnalează diminuarea rapidă a masei musculare, micşorarea vitezei încorporării aminoacizilor în proteinele musculare, lienale şi ale ţesutului osos. Se observă diminuarea activităţii ARN-polimerazei, capacităţii ribozomilor izolaţi de a capta aminoacizi. Aceste modificări nu se referă la ficat, unde se evidenţiază intensificarea sintezei enzimelor ce participă la procesele de gluconeogeneză şi de scindare a aminoacizilor, inclusiv a glucozo-6-fosfatazei, fosfoenolpiruvatcarboxikinazei, piruvatcarboxilazei etc.

Deci, hormonii reglează toate formele de metabolism (glucidic, lipidic, proteic, mineral etc.), menţinând homeostaza, care, după cum a stabilit încă *Clod Bernard*, este o condiţie indispensabilă a activităţii vitale a organismului.

Prelegerea 12

DIABETUL ZAHARAT (II)

Definiție. Clasificare. Etiopatogenie. Diagnostic

12.1. Definiția termenilor nozologici

Diabetul zaharat prezintă un grup de boli metabolice caracterizat prin hiperglicemie cronică ca urmare a defectelor în secreția şi/sau acțiunea insulinei. Acestea sunt însoțite de modificări în metabolismul lipidic şi proteic, ceea ce pe termen lung induce complicații cronice cu lezarea unor organe importante: inimă, ochi, rinichi şi nervi.

Majoritatea tulburărilor metabolice şi a complicațiilor induse de diabetul zaharat pot fi controlate şi chiar prevenite printr-un management clinic. În lipsa lui calitatea vieții persoanei cu diabet se afectează grav prin reducerea speranței de sănătate şi de viață (OMS, 1998).

Complicațiile cronice ale diabetului zaharat sunt în cea mai mare parte produse prin:

- macroangiopatie, adică ateroscleroza arterelor mari şi mijlocii manifestate clinic sub formă de: cardiopatie ischemică, boli cerebrovasculare, arteriopatie periferică a membrelor inferioare şi anevrismul aortic;
- microangiopatie, caracterizată prin lezarea capilarelor şi arteriolelor din tot corpul, exprimată sub formă de retinopatie şi nefropatie;
- neuropatia somatică şi vegetativă cauzată de lezarea celor două tipuri de nervi cu multiple expresii clinice;
- piciorul diabetic, o complicație cauzată de arteriopatia, neuropatia şi infecțiile piciorului. În forma avansată apar ulcerații şi chiar gangrenă, care, în lipsa unui tratament adecvat, pot duce la amputația membrului.

Complicațiile acute specifice sunt, în principal, produse prin:

- hiperglicemie şi/sau hipoglicemie;
- cetoacidoză;
- mai rare sunt stările de hiperosmalaritate excesivă indusă de creşterea exagerată a glicemiei şi, în cazuri foarte rare, de acidoză lactică.

12.2. Clasificarea diabetului zaharat

OMS în 1980, 1985 a publicat următoarea clasificare a diabetului zaharat şi a unor categorii înrudite de intoleranţă la glucoză (OMS, 1980, 1985)[1].

A. Grupe clinice

1. Diabet zaharat

- Diabet zaharat insulinodependent (tip I);
- Diabet zaharat insulinoindependent (tip II);
  c) cu obezitate,
  d) fără obezitate.
- Diabet zaharat legat de malnutriţie;
- Alte tipuri de diabet, asociat cu anumite stări şi sindroame:
  g) afecţiuni pancreatice;
  h) afecţiuni de etiologie hormonală;
  i) afecţiuni provocate de medicamente;
  j) anomalii ale insulinei şi receptorilor săi;
  k) anumite sindroame de origine genetică;
  f) diverse.

2. Scăderea toleranţei la glucoză (IGT = *impaired glucose tolerance*):
  a) cu obezitate;
  b) fără obezitate;
  c) asocieri cu anumite stări şi sindroame.

3. Diabetul zaharat gestaţional.

B. Grupe de risc statistic: subiecţi cu toleranţă la glucoză normală, dar cu risc sporit de diabet:

a) anomalie prealabilă a toleranţei la glucoză (diabet latent);
b) anomalie potenţială a toleranţei la glucoză (diabet potenţial).

În 1998 OMS a propus o *nouă clasificare* a diabetului zaharat care cuprinde tipurile etiologice şi stadiile clinice ale bolii (OMS, 1998)[2].

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat, OMS, 1998

Tipul I produs prin deficit absolut de insulină ca urmare a distrucţiei celulelor beta:

- subtipul autoimun;
- subtipul indiopatic.

Tipul II cauzat de un deficit de insulină produs prin scăderea capacităţii secretorii beta insulare şi/sau insulinorezistenţă.

Tipuri specifice produse prin:
- deficite genetice ale celulelor beta;
- defecte genetice ale acţiunii insulinei;
- pancreatopatii exocrine: pancreatice, tumori, pancreatectomii, hemocromatoză;
- endocrinopatii: Sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom;
- medicamente sau substanţe chimice: acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, gonişti alfa şi beta adrenergici, tiazide, dilantin, alfa interferom, pentamidină, vacor;
- infecţii: rubeolocongenitală, virusul citomegalic;
- forme rare autoimune;
- sindroame genetice rare.

Diabetul gestaţional este produs prin mecanismele tipului 1 sau 2 şi apare în timpul sarcinii.

Clasificarea clinico-stadială cuprinde stadiile evolutive ale diabetului indiferent de etiologie *(OMS, 1998)*.
- Stadiul de normoglicemie în care, prin teste speciale, se poate identifica prezenţa markerilor diabetogenezei, dar care încă nu s-au validat în hiperglicemie (de exemplu, markeri imunologici). Alteori acest stadiu reflectă normalizarea glicemiei în urma terapiei.
- Stadiul de scădere a toleranţei la glucoză (STG) sau a glicemiei bazală modificată (GBM) care reflectă trecerea de la normoglicemie la hiperglicemie. STG şi GBM nu reprezintă entităţi clinice, ci o categorie de risc crescut atât pentru apariţia diabetului, cât şi pentru patologia cardiovasculară. Ele sunt adesea asociate cu sindromul metabolic (Sindromul X metabolic sau sindromul insulinorezistenţei).
- Stadiul de hiperglicemie sau diabetul propriu-zis care, indiferent de cauză, se subdivizează în trei subtipuri în funcţie de tratamentul cu insulină:
  - subtipul cu necesităţi de insulină pentru supravieţuire care corespunde vechiului tip insulino-dependent;
  - subtipul cu necesităţi de insulină pentru control care se întâlneşte în tipul II, tipurile specifice şi diabetul zaharat gestaţional;
  - subtipul fără necesar de insulină, întâlnit în tipul II şi în anumite tipuri specifice.

Clasificarea etiologică şi stadială a diabetului (OMS, 1998).
IT – insulinoterapie,
DZ – diabet zaharat,
GBM – glicemie bazală modificată,
STG – scăderea toleranţei la glucoză.

Tabelul 1

Stadiile diabetului zaharat (DZ) Tipurile DZ	Normoglicemie <110 mg/dl (<6,1 mmol/l)	GBM sau STG	Diabet zaharat		
			Fără necesar de IT	IT pentru control	IT vitală
Tipul I	←——	———	———	———	——→
Tipul II	←——	———	——→	- - - -	- - →
Tipuri speciale	←——	———	——→	- - - -	- - →
Diabet zaharat gestaţional	←——	———	——→	- - - -	- - →

Notă: Noua clasificare (OMS, 1998) oferă avantaje certe, dar în acelaşi timp trebuie de menţionat că evidenţierea practică a variantelor etiologice este dificilă sau, în anumite cazuri, chiar imposibilă. În aplicarea practică a acestei clasificări prezintă importanţă insulinoterapia, iar elementele ei sunt utile diagnosticului final.

12.3. Impactul diabetului zaharat

Impactul epidemiologic

Diabetul este o boală globală, deoarece are o frecvenţă de 3-5% din populaţia globului. Tipul II este cel mai frecvent, atingând o prevalenţă de 8% la persoanele între 45-55 de ani. Se presupune că 90% dintre cazurile de diabet sunt de tip II. Frecvenţa tipului I este mult mai redusă. Multe persoane cu diabet de tip II nu sunt depistate. Se ştie, că la fiecare caz de diabet cunoscut (diagnosticat) revine un caz de diabet nedepistat.

Experţii OMS au estimat că în 1995 în lume erau 135 milioane de adulţi cu diabet zaharat, iar în 2025 această cifră va constituie 300 de milioane. Creşterea va afecta, în special, ţările în curs de dezvoltare.

În prezent, în Republica Moldova sunt înregistrate peste 30 000 de persoane cu diabet zaharat.

Impactul medico-social

Impactul medical al diabetului este:

- complexitatea îngrijirii pe timp nelimitat a persoanelor afectate;
- frecvenţa înaltă a complicaţiilor şi comorbidităţii, în special prin boli cardiovasculare, care sporesc dificultăţile terapeutice;
- problemele ridicate de dezintegrarea socio-profesională şi familială a persoanelor cu diabet;
- creşterea mortalităţii care printre persoanele trecute de 45 de ani s-a dublat, fiind mult mai mare decât printre persoanele fără diabet. În 65% din cazuri moartea survine ca urmare a cardiopatiei ischemice şi bolii cardiovasculare.

Impactul economic

Impactul economic se apreciază prin costul direct şi indirect. Primul este format din cheltuelile rezultate din screening, diagnostic, îngrijire, profilaxie şi cercetare. Costul indirect rezultă din scăderea productivităţii muncii ca o consecinţă a concediilor medicale, disabilităţii sau mortalităţii înaintea pensionării. Costul direct şi indirect al diabetului în ţările europene ajunge la 6-14% din bugetele alocate sănătăţii. Repartiţia cheltuielilor se prezintă astfel:

- 80,9% pentru bolnavii internaţi;
- 8 % pentru cei din ambulator;
- 8,8% pentru medicaţia specifică;
- 2,4% pentru alte acţiuni, cum ar fi reabilitarea sau autoîngrijirea.

Se estimează că persoanele cu diabet consumă de 2-4 ori mai mulţi bani din buget decât populaţia totală, din care cauză costul indirect este aproximativ de 1,3-1,5 ori mai mare decât cel direct. În Republica Moldova din bugetul Ministerului Sănătăţii este asigurat costul direct al diabetului, pentru tratamentul antibiabetic, tratamentul bolnavilor internaţi şi pentru cei din ambulator.

12.4. Etiopatogenia diabetului zaharat

Deficitul de insulină înregistrat în diabetul zaharat este cauzat de interacţiunea factorilor genetici, stilul de viaţă nesănătos şi alţi factori dobândiţi.

Rezultatul acestei interacţiuni este inducerea mecanismelor diabetogene fundamentale: distrucţia celulelor beta, aşa cum se întâmplă în tipul I, defectul în secreţia şi/sau acţiunea insulinei, caracteristică tipului II, sau combinarea acestora, întâlnită în tipurile specifice şi în diabetul gestaţional.

Etiopatogenia diabetului de tipurile I şi II a fost studiată detaliat abia în ultimii ani, fapt ce a permis delimitarea lor ca entităţi nozologice aparte.

12.4.1. Particularităţile etiopatogenice ale diabetului zaharat de tip I

- Diabetul zaharat de tip I este considerat la ora actuală o afecţiune autoimună cu etiologie multifactorială, produsă de interacţiunea mai multor factori genetici şi de mediu, a căror consecinţă este distrucţia progresivă a celulelor beta-pancreatice (cele care sintetizează insulină) şi, în final, deficitul absolut de insulină endogenă.
- Această afirmaţie este valabilă pentru majoritatea cazurilor de diabet zaharat de tip I (peste 90%), însă există cazuri (mai ales la populaţia de culoare din Africa) cu un tablou tipic pentru acest tip de diabet (deficit absolut de insulină) însă nici unul dintre markerii procesului autoimun nu poate fi evidenţiat. În unele cazuri distrucţia celulelor beta şi deficitul absolut de insulină pot fi de etiologie toxică (intoxicaţia cu pesticidul Vacor), infecţioasă (rubeola congenitală) sau chirurgicală (pancreatectomii).
- Până la mijlocul anilor '60 (deci, după circa 45 de ani de la descoperirea insulinei), diabetul zaharat de tipul 1 era considerat ca o boală cu etiologie necunoscută. În 1964 a fost descoperită prezenţa infiltratului limfomonocitar în insulele pancreatice (Langerhans) ale pacienţilor decedaţi la scurt timp după diagnosticarea diabetului, procesul fiind numit "*insulită*".

În anii 70 a fost semnalată asocierea frecventă a diabetului de tip I cu alte afecţiuni autoimune (tiroidita Hashimoto, boala Addison, anemia pernicioasă), iar mai târziu asocierea cu diverse serotipuri ale complexu-

lui major de histocompatibilitate (HLA). A urmat identificarea primilor anticorpi organospecifici (anticorpii antiinsulină pancreatică – ICA), diverselor "teorii virale", descrierea altor antigene şi anticorpi specifici şi a rolului unor mediatori imunologici (citokine, oxidul nitric, ş.a.), precum şi numeroase studii epidemiologice care au argumentat rolul unor factori de mediu în dezvoltarea diabetului.

- Argumente epidemiologice în favoarea etiologiei multifactoriale a diabetului zaharat de tip I sunt:
  - Gradul de concordanţă în apariţia diabetului de tip I la gemenii monozigoţi (cu echipament genetic identic) este de 36%. Deci, factorilor genetici li se poate atribui aproximativ 30% din predispoziţia pentru diabetul zaharat de tip I. Riscul pentru acest tip de diabet este de 0,4% în plan global, de 6% pentru cei cu frate diabetic, de 8% pentru cei cu tată diabetic şi de 3% pentru cei cu mamă diabetică. Cu toate acestea, la marea majoritate a subiecţilor cu diabet zaharat de acest tip (peste 85%) nu se pot identifica antecedente familiale.
  - Existenţa unor mari variaţii geografice ale prevalenţei diabetului zaharat de tip I, de exemplu, în Finlanda ea este de 18 ori mai mare decât în Japonia. În Republica Moldova se semnalizează o incidenţă scăzută a diabetului de tip I.
  - Existenţa unei variaţii sezoniere a incidenţei diabetului zaharat de tip I, aceasta fiind mai mare toamna şi iarna (coincide cu episoadele de viroză).

Predispoziţia genetică în diabetul zaharat de tip I

- Deşi la ora actuală transmiterea unei predispoziţii genetice pentru diabetul zaharat de tip I este unanim acceptată, ea nu s-a dovedit a fi, în termeni mendelieni, nici dominantă, nici recesivă. Se presupune că ea este condiţionată de o combinaţie genetică (probabil localizarea în complexul HLA), dotată cu o penetranţă mare, care influenţează alte locusuri de pe alţi cromozomi, care au un efect aditiv.
- Argumentele cele mai concludente privind componenta genetică a etiopatogeniei diabetului zaharat de tip I provin din studiile complexului major de histocompatibilitate (HLA), ale cărui gene sunt situate

pe braţul scurt al cromozomului şase. S-au stabilit genele care codifică sinteza unor polipeptide, care apoi alcătuiesc molecula HLA, situate pe membrana tuturor celulelor din organism şi care iniţiază şi/sau amplifică răspunsul imun, dar asigură şi toleranţa imunologică pentru structurile proprii (self) printr-o colaborare complexă cu macrofagii şi limfocitele T.

- Studiile iniţiate în anii '70 au demonstrat o asociere frecventă a diabetului zaharat de tip I cu genotipurile HLA-B_{15} şi HLA-B_8. Lipsa acestor genotipuri la diabeticii care nu necesită insulină a constituit argumentul primei subdivizări etiopatogenetice a diabetului zaharat de tip I (insulino-dependent) şi tip II (non-insulinodependent).

Ulterior a fost studiată regiunea DR, constatându-se că peste 95% dintre diabeticii de tip I sunt purtătorii haplotipurilor HLA-DR_3 sau HLA-DR_4, (prezente şi la 50% din populaţia globului).

În mod obişnuit, celulele beta-pancreatice nu conţin la suprafaţa lor molecule HLA din clasa a II-a (DR). În anumite condiţii, prezenţa acestora, în asociere cu hiperexprimarea proteinelor din clasa I, pot transforma celula beta (componentele membranoase ale acesteea sau chiar intracelulare) în ţintă pentru un intens atac autoimun (această ipoteză nu a fost confirmată întrutotul). S-a stabilit că prezenţa diverselor haplotipuri HLA-DR constituie pentru purtători un risc relativ pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip I. Purtătorul unui haplotip DR_3/DR_4 are un risc relativ de şase ori mai mare de a face diabet zaharat de tip I, decât purtătorul unui haplotip DR_3/ DR_3.

- Studiile ulterioare au demonstrat un risc şi mai mare pentru cei la care, pe lângă haplotipurile DR_3 sau DR_4 este prezent şi haplotipul DQB_1. Pentru acesta din urmă au fost identificate chiar şi mutaţii genetice punctiforme care, ducând la înlocuirea unui aminoacid în structura moleculei HLA, sporesc riscul diabetogen.
- Au fost descrise şi haplotipurile HLA, foarte rar întâlnite la diabeticii de tip I, considerate, ca "protect" cum sunt HLA-DR_2 şi chiar unele variante ale HLA-DQB_1. Complexitatea predispoziţiei genetice pentru diabetul zaharat de tip I este amplificată şi de descrierea altor posibile variaţii haplotipice (cum sunt cele din regiunea care codifică sinteza insulinei, sinteza receptorilor limfocitelor T şi a imunoglobulinelor).

Rolul factorilor de mediu în etiopatogenia diabetului zaharat de tip I

- Intervenția unor factori de mediu, care să valideze predispoziția genetică, a fost și continuă să fie o ipoteză tentantă. Unele haplotipuri HLA sunt "diabetogene" la unele populații, însă neutre la altelea.
- Dintre factorii de mediu cel mai invocat sunt virusurile (în baza datelor epidemiologice), deși nici pentru unul nu este dovedită implicarea constantă. Virusurile pot avea un efect citolitic sau de amorsare a procesului autoimun. Posibile implicații s-au stabilit pentru virusul parotiditei acute epidemice (care uneori precede declanșarea diabetului), virusul Coxackie B_4 (similitudini cu unele antigene membranare ale celulei beta), retrovirusuri, virusul rubeolei, virusul citomegalic și virusul Epstein-Barr.
- O ipoteză interesantă este cea privind implicarea unor factori alimentari cum ar fi unele proteine din laptele de vacă (atunci când el este introdus prea devreme în alimentația copiilor), nitrozaminele și cafeaua (consumate de copii).

Indicatori ai rolului procesului imunologic în etiopatogenia diabetului zaharat de tip I

- Aceștea pot fi identificați serologic sau citochimic și au valoare predictivă și diagnostică.
- Anticorpii antiinsule pancreatice (*Islet Cell Autoantibodies*, ICA):
  - au fost primii anticorpi organospecifici identificați (1974);
  - fac parte din clasa I_gG și se dozează prin imunofluorescență indirectă, concentrația lor exprimându-se în unități (*Juvenile Diabetes Foundation*);
  - sunt prezenți la 70-90% (valoare diagnostică) dintre pacienții cu diabet zaharat de tip I, uneori cu mulți ani înaintea debutului (valoare predictivă), la 9-16% dintre cei cu diabet zaharat de tip II (aceștia constituie un subgrup cu diabet zaharat autoimun cu debut tardiv), și la rudele de gradul I ale diabeticilor;
  - pot dispărea în timp, prezența lor fiind însă corelată cu severitatea insulinodeficienței.

- Anticorpii anti-GSD (decarboxilaza acidului glutamic):
  - valoare predictivă şi diagnostică importantă.
- Anticorpii anti-insulină:
  - Prezenţi la aproximativ 50% dintre pacienţii cu diabet zaharat de tip I, nou descoperit şi netratat încă.
- Alterarea raportului dintre limfocitele supresoare şi helper.

Toate cauzele descrise şi altele produc în final (prin intermediul citochinelor, fixării complementului, efectului citolitic direct, stresului oxidativ), alterarea funcţionalităţii şi apoi distrucţia progresivă şi selectivă a populaţiei de celule beta-pancreatice şi deficitul parţial, ulterior complet, de insulină.

Perioadele în evoluţia procesului diabetogen în diabetul zaharat de tip I

- Perioada lungă preclinică de normoglicemie, „activă" imunologic.
- În evoluţia acestei perioade se poate depista alterarea secreţiei de insulină prin testul intravenos de toleranţă la glucoză (dispariţia primei faze, rapide, a secreţiei de insulină), evenimentul poate fi identificat numai uneori (stres, infecţii intercurente).
- Perioada de remisiune („luna de miere"), care poate să dureze luni, rareori, mai mult de un an. Necesarul de insulină exogenă pe durata acestei perioade scade mult.

Având în vedere că ulterior acesta creşte inevitabil, pacientul trebuie să-şi menţină deprinderile nutriţionale şi de administrare a insulinei. De regulă, după 10 ani de la debutul diabetului, distrucţia celulelor beta este completă.

12.4.2. Particularităţile etiopatogenice ale diabetului zaharat de tip II

Diabetul zaharat de tip II rezultă din combinarea a două mecanisme diabetogene fundamentale: scăderea secreţiei de insulină şi scăderea acţiunii insulinei din cauza insulinorezistenţei.

Factorii de risc în diabetul zaharat de tip II

Factorii de risc ai acestui tip de diabet pot fi: genetici şi dobândiţi, în special cei ce ţin de stilul de viaţă.

Factorii genetici în etiopatogenia diabetului zaharat de tip II

În apariţia diabetului zaharat de tip II sunt implicate multiple gene, motiv pentru care el este considerat o boală poligenică. Sunt vizate în special cele ce controlează:

- Sinteza / secreţia insulinei în celulele beta, ceea ce realizează, în final, un deficit hormonal.
- Acţiunea insulinei prin:
  1) afectarea legării hormonului de receptori;
  2) modificarea receptorilor;
  3) modificări intracelulare (postreceptor).

Această afectare poligenică, cunoscută doar parţial, induce o susciptibilitate genetică, ce se validează în diabet numai prin interacţiunea cu factorii dobândiţi.

În practică, factorii genetici se suspectează atunci când se evidenţiază agregarea familială a diabetului la rudele de gradul 1 ale unei persoane cu diabet zaharat.

Stilul de viaţă şi alţi factori dobândiţi în etiopatogenia diabetului zaharat de tip II

Aceştia contribuie la apariţia diabetului prin următoarele componente:

• Alimentaţia hipercalorică bogată în grăsimi saturate de origine animală sau glucide rafinate. Acestea induc, de regulă, obezitatea, în special de tip abdominal, al cărei rol în apariţia diabetului de tip II este definitiv stabilit.

• Sedentarismul participă şi el la apariţia diabetului, în special prin favorizarea obezităţii.

Alţi factori dobândiţi ar fi: stresul sever şi prelungit, fumatul, consumul crescut de alcool, endocrinopatiile care induc creşterea hormonilor hiperglicemianţi (hipertiroidismul, acromegalia, sindromul Cushing, feocromocitomul), medicamente diabetogene (tiazidele, glucocorticoizii, unele anticoncepţionale).

Sarcina induce modificări hormonal-metabolice complexe, care, în anumite circumstanţe, se validează în diabetul gestaţional. După naştere, acesta se poate contura sub forma tipului II sau chiar I. În ultimii ani se subliniază rolul diabetogen al malnutriţiei intrauterine a fătului, care perturbă dezvoltarea normală a celulelor beta-insulare. Această anomalie se validează în diabet la vârsta adultului. Un nou-născut subponderal (<3000 g) ar fi un semn al malnutriţiei intrauterine.

Secvențele patogenice în diabetul zaharat de tip II

- Secvențialitatea evenimentelor și modul de operare al acestor factori poate evolua în timp pe măsura implicării lor și a interacțiunii afectului atât asupra producerii de insulină, cât și asupra acțiunii acesteea (cu instalarea insulinorezistenței).
- Factorii dobândiți și genetici acționează în sens diabetogen într-o manieră extrem de complexă. Este dificil de stabilit care este factorul de risc inițial și care mecanism este indus în prima etapă – insulinorezistența sau scăderea secreției de insulină. Cert este că prin interacțiunea dintre factorii dobândiți și factorii genetici se induce insulinorezistența și/sau scăderea secreției de insulină. Apare astfel o creștere a glicemiei bazale. Inițial aceasta este de tipul „glicemie bazală modificată" (GBM), adică 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l). Apoi se practică testul de toleranță la glucoză pe cale orală (hiperglicemia provocată) și se evidențiază o curbă de tipul „scăderii toleranței la glucoză (STG)". Ambele modificări reprezintă faza de trecere de la normal la diabet.
- Dacă insulinorezistența este mecanismul diabetogen declanșat inițial, organismul va căuta să compenseze creșterea glicemiei prin sporirea secreției de insulină. Se dezvoltă hiperinsulinismul, care oprește creșterea glicemiei, menținând-o la nivelurile normale sau aproape de normal.
- Hiperinsulinismul compensator are însă o durată limitată. Fenomenul se explică prin: reducerea capacității secretorii a celulelor beta determinată genetic și prin eventuala persistență a factorilor ce induc insulinorezistența. Persistența obezității va contribui la progresarea hiperglicemiei.
- Deși la început hiperglicemia este moderată (110-140 mg/dl (6,1-7,8 mmol/l)), ea induce efecte nefavorabile, agravând atât insulinorezistența, cât și scăderea secreției de insulină, consecința fiind agravarea a însăși hiperglicemiei. Fenomenul este cunoscut sub termenul de „glucotoxicitate".
- Ansamblul acestor secvențe are serioase implicații practice. Astfel, dacă la o persoană cu obezitate abdominală și cu rude de gradul I ce au diabet zaharat, se evidențiază o glicemie bazală modificată (de exemplu, 120 mg/dl, 6,7 mmol/l), evoluția spre diabet poate fi oprită sau reținută în timp prin scădere ponderală și activitate fizică. Ambele

metode reduc insulinorezistenţa şi efortul secretor beta insular, care încearcă compensarea hiperglicemiei. În acest mod se suprimă glucotoxicitatea şi agravarea hiperglicemiei.

În baza acestor date s-au iniţiat studii prin care se încearcă elaborarea metodelor de prevenire a diabetului la persoanele ce prezintă modificarea glicemiei bazale sau scăderea toleranţei la glucoză. Printre acestea se numără optimizarea stilului de viaţă sau tratamentul cu medicamente ce reduc insulinorezistenţa, cum sunt *metforminul* şi *troglitazona*.

Evoluţia procesului diabetogen în diabetul zaharat de tip II. Implicaţii practice

- Debutul bolii este marcat de apariţia hiperglicemiei (≥ 126 mg/dl, ≥ 7,0 mmol/l). Etapa de trecere sub formă de „glicemie bazal modificată" (110-125 mg/dl, 6,1-6,9 mmol/l), „scăderea toleranţei la glucoză" care au aceeaşi semnificaţie.
- Etapa de trecere de la normal spre diabet este caracterizată şi prin prezenţa unor factori de risc cardiovascular, cum sunt dislipidemiile şi hipertensiunea arterială. Ei sunt induşi printre altele şi de insulinorezistenţă şi hiperinsulinism în corelaţie cu obezitatea abdominală.
- Factorii de risc care acţionează în această perioadă, evident pe un teren predispus genetic, sunt în special cei legaţi de stilul de viaţă nesănătos, îndeosebi obezitatea abdominală.

Subceptibilitatea genetică pentru diabetul de tip II se estimează prin prezenţa agregării familiale a bolii la rudele de gradul I. Ca marker clinic al hiperinsulinismului şi insulinorezistenţei se consideră obezitatea abdominală. Anomaliile poligenice nu sunt suficient cunoscute pentru a putea fi explorate în practică.

- Diabetul clinic manifest evoluează cu hiperglicemie, care în lipsa unui tratament adecvat, se agravează progresiv. Corectarea ei se face printr-un stil de viaţă optim. Ulterior este necesară administrarea terapiei orale (*metformin, sulfonilureice, glinide, troglitazonă, inhibitorii glicozidazei*) şi a insulinei.

Studiul UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demonstrează caracterul evolutiv al acestui tip de diabet. Cauzele ar fi scăderea continuă a capacităţii secretorii beta-insulare şi accentuarea progresivă a

insulinorezistenței, în special din cauza înaintării în vârstă. Se adaugă incidența sporită a principalilor factori de risc cardiovascular: hipertensiunea arterială, dislipidemiile și obezitatea abdominală.

Consecințe ale caracterului evolutiv al diabetului zaharat și comorbidității ar putea fi apariția complicațiilor, în special prin micro- și macroangiopatie, retinopatie, cardiopatie ischemică, boala cerebro-vasculară, arteriopatia periferică. Agravarea acestora produce handicaparea persoanei prin orbire, uremie, amputarea membrelor, sechele postaccidentale vasculare, cerebrale sau post infarct miocardic.

- Relația diabet de tip II – complicații este foarte complexă. Multe din complicațiile diabetice sunt deja prezente la momentul în care se stabilește diagnosticul de diabet de tip II. Acest element este foarte important din punctul de vedere al practicii medicale, mai ales al profilaxiei, și se exprimă prin prezența unor factori de risc cardiovascular încă înainte de apariția hiperglicemiei, hiperglicemia (120-200 mg/dl; 6,7-11,1 mmol/l) este asimptomatică, fiind tolerată de persoana afectată. Or, se cunoaște că hiperglicemia ca atare este un factor de risc major pentru complicațiile diabetice.
- Adesea, la una și aceeași persoană, se semnalizează asocierea mai multor factori: insulinorezistență, hiperinsulinism, dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate abdominală, diabet zaharat de tip II, faza de trecere GBM / STG (glicemie bazală modificată; scăderea toleranței la glucoză).

Ansamblul acestor modificări, cunoscut prin termenul de sindrom X metabolic, are o valoare practică deosebită.

Importanța practică a depistării precoce a diabetului de tip II

- Depistarea diabetului de tip II trebuie făcută printr-un screening activ care să vizeze persoanele cu risc crescut, adică:
  - rudele de gradul I ale probandului diabetic;
  - persoanele cu obezitate, în special abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemii, boli cardiovasculare aterosclerotice sau cu vârsta mai mare de 45 de ani.
- Perioada de trecere de la normal spre diabet (glicemia postprandială și cea bazală modificată, sau scăderea toleranței la glucoză) este foarte periculoasă, deoarece este însoțită de un risc cardiovascular semnificativ. Hiperglicemia rezultată la 2 h după încărcarea cu glucoză dublează ris-

cul de dezvoltare a bolilor şi complicaţiilor cardiovasculare fatale pentru pacienţii de vârstă înaintată (*The Racho-Bernardo Study*, 1998).

- Se crede că prin optimizarea stilului de viaţă cu o scădere ponderală semnificativă şi reducerea insulinorezistenţei cu ajutorul *metforminei* şi *troglitazonei* apariţia diabetului de tip II ar putea fi prevenită sau întârziată (profilaxie primară).
- Corectarea hiperglicemiei şi a celorlalţi factori de risc cardiovascular poate reţine sau opri apariţia complicaţiilor (profilaxie secundară).
- Depistarea precoce a complicaţiilor şi tratamentul lor corect scade frecvenţa handicapului şi a mortalităţii (profilaxie terţiară).

12.5. Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat

Mecanismele hiperglicemiei în diabetul zaharat

Nivelul glicemiei este menţinut în mod normal de echilibrul dintre producţia hepatică de glucoză plus glucoza absorbită după ingestia alimentară şi captarea glucozei de către ţesuturile periferice, în special de muşchi.

- Producţia hepatică de glucoză are la bază două căi metabolice: glicogenoliza şi gluconeogeneza. Prima eliberează rapid glucoza prin intervenţia unui aparat reglator complex enzimatic şi hormonal. Cea de a doua produce glucoză prin precursori neglucidici, în special alanină, glicerol şi lactat.
- Absorbţia de glucoză este o sursă importantă de creştere postprandială a glicemiei cu aproximativ 25%. Glucoza este permanent prezentă în sânge, iar nivelul ei este menţinut constant. Motivul apare logic din moment ce glucoza este una dintre sursele primare de energie ale organismului, în special ale sistemului nervos.

Pentru menţinerea homeostazei glicemice, organismul dispune de un aparat reglator complex, în special hormonal, care se adaptează mai ales stărilor pre- şi postprandiale şi consumatoare sau nu de energie.

- Principalul hormon hipoglicemiant este insulina, în timp ce hiperglicemia este indusă de glucagon, catecolamine, cortizol şi hormonul de creştere. Aceşti hormoni au acţiuni deosebite asupra principalelor linii metabolice.

- Creşterea glicemiei este produsă prin absorbţia glucozei din tractul digestiv sau prin glicogenoliză şi gluconeogeneză.
- Scăderea glicemiei apare în stările postabsorbtive (preprandiale), sau în caz de efort fizic.

Fiecare creştere sau scădere a glicemiei în diferite circumstanţe este urmată de intrarea în acţiune a hormonilor cu efect opus, ceea ce asigură menţinerea nivelului glicemic în limitele 80-100 mg/dl (4,4-5,5 mmol/l). Homeostazia glicemică este corelată şi cu alte sectoare metabolice, cum ar fi lipoliza şi cetogeneza. Prin lipoliză se produc acizi graşi liberi eliberaţi din ţesutul adipos. Destinaţia acestora sunt muşchii, unde sunt oxidaţi în scop energogen, preferenţial faţă de glucoză, şi ficatul, unde participă la gluconeogeneză, la sinteza trigliceridelor (a VLDK) sau la producerea corpilor cetonici (cetogeneza). În toate aceste sectoare şi linii metabolice insulina are un rol deosebit, motiv pentru care vom prezenta cele mai importante aspecte ale secreţiei şi acţiunii insulinei.

Secreţia insulinei

- La subiecţii normali, insulina este secretată în două faze:
  - faza rapidă, care eliberează insulina depozitată în celulele beta în primele minute după injectarea intravenoasă de glucoză;
  - faza lentă, ce eliberează insulina nou sintetizată. Se consideră că buna funcţionare a primei faze o condiţionează pe cea de-a doua. Împreună cu insulina este secretată în cantităţi echimoleculare şi peptida C.
- Principalul stimul insulinosecretor este glucoza, şi, evident, ingestia alimentară. Raportat la aceasta, se determină două tipuri de secreţie:
  - Secreţie bazală (preprandială), care produce constant cantităţi reduse de insulină, dar suficiente pentru a controla lipoliza, producţia hepatică de glucoză şi cetogeneza;
  - Secreţia postprandială furnizează cantităţi mult mai mari de hormoni, care reduc promt hiperglicemia caracteristică acestei faze prin stimularea captării glucozei în ţesuturile insulinosensibile: muşchi şi ţesutul adipos. Concomitent, producţia hepatică de glucoză şi lipoliza sunt blocate.

Referitor la stimulii insulinosecretori (insulinosecretagogi) trebuie să precizăm că alimentele prezente în intestin declanşează secreţia mai multor

hormoni de tip incretinic care, la rândul lor, induc secreția de insulină. Din acest motiv, insulinosecreția este mai amplă după administrarea orală de glucoză, decât după injectarea intravenoasă, care ocolește hormonii incretinici.

Acțiunea insulinei

Insulina își exercită acțiunea prin legarea de receptori specifici membranari, după care se declanșează semnalele metabolice intracelulare.

Receptori ai insulinei sunt glicoproteidele cu activitate tirozin-kinazică. Numărul și starea lor funcțională sunt reglate de:

- o genă de pe cromozomul 19;
- stări fiziologice, cum ar fi exercițiul fizic sau ingestia alimentară. Ultima se însoțește de creșterea insulinemiei care prin *„down-regulation"* produce scăderea numărului și activității receptorilor.

Semnele metabolice intracelulare, numite și semnale postreceptor, sunt extrem de complexe și doar parțial studiate. Se știe însă că activitatea tirozin-kinazică a receptorilor este esențială pentru secvențele intracelulare. Aceasta reprezintă în esență acționarea unor enzime specifice prin defosforilare sau fosforilare.

La rezumarea principalelor aspecte ale homeostazei glicemice se conturează:

- semnificația glicemiei bazale și postprandiale;
- principalele cauze ale insulinorezistenței;
- factorii care controlează pe termen lung funcționalitatea celulelor beta insulare.

Toate acestea determină schimbările nivelului de glucoză.

Semnificația glicemiei bazale și postprandiale

- Glicemia bazală (GB) reprezintă nivelul sangvin al glucozei la cel puțin opt ore de la ultima ingestie calorică (sinonim: glicemia *à jeun sau fasting*). Glicemia preprandială este asemănătoare din punct de vedere calitativ, dar diferă sub raport cantitativ. Sursa principală a glicemiei bazale este producția hepatică de glucoză, controlată de secreția bazală de insulină.
- Glicemia postprandială (GP) definește valorile glicemiei crescute, 30-90 după ingestia calorică, fiind determinată de:

– absorbția glucozei din tractul gastrointestinal;
– captarea glucozei de către țesuturile periferice, controlată de către secreția prandială a insulinei și, evident, de acțiunea ei.

Principalele cauze ale insulinorezistenței

Factorii genetici:

- mutații în gena receptorilor insulinici;
- mutații ce afectează semnalele intracelulare.

Factorii dobândiți:

- malnutriția fătului în uter;
- obezitatea abdominală și ingestia calorică crescută;
- scăderea activității fizice;
- inaintarea în vârstă;
- medicamente;
- sarcină;
- excesul hormonilor de contrareglare;
- hiperglicemia (glucotoxicitatea) și excesul acizilor grași liberi (lipotoxicitatea);
- autoanticorpi antireceptori insulinici.

Asocierea cu factorii de risc cardiovascular: sindromul X

- hipertensiune arterială;
- obezitate abdominală;
- dislipidemie;
- hiperuricemie;
- creșterea conținutului inhibitorului activatorului plasmogenului (PAI-1).

Factorii care determină funcționalitatea celulelor beta-insulare pe termen lung

Factori care stimulează exagerat insulinosecreția prin faptul că inițial produc insulinorezistență:

- obezitatea;
- sarcina;
- medicamentele;

- excesul de hormoni de contrareglare;
- hipercortizolemia;
- excesul de hormon paratiroidian.

Factorii care inhibă insulinosecreția:

- malnutriția intrauterină sau la nou-născut;
- hiperglicemia (glucotoxicitatea);
- carențe nutriționale majore;
- deficitul în vitamine.

Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat de tip I

Deficitul sever de insulină, rezultat din distrugerea celulelor beta, perturbă, în diferită măsură, toate secvențele homeostazei glucozei:

- Producția hepatică de glucoză este crescută, nefiind controlată de insulină, ceea ce induce hiperglicemie bazală.
- Captarea glucozei de către țesuturi este redusă atât din cauza deficitului de insulină, cât și a unui grad înalt de insulinorezistență, probabil prin mecanism postreceptor sau prin diminuarea activității tirozin-kinazice a receptorului. Ambele accentuează hiperglicemia postprandială.
- Lipoliza de la nivelul țesutului adipos nu mai este inhibată de insulină. Ca rezultat, în sânge apare o cantitate mare de acizi grași liberi. Aceștea, pe de o parte, inhibă captarea glucozei în mușchi (contribuind la agravarea hiperglicemiei), iar pe de o altă parte, stimulează la nivelul ficatului sinteza trigliceridelor și VLDL (una dintre cauzele dislipidemiei din diabet), cetogeneza și gluconeogeneza (producția hepatică de glucoză și, deci, glicemia bazală).
- Cetogeneza poate fi mult exacerbată în cazul deficitului sever de insulină, constituind cauza cetoacidozei.

Așadar, diabetul zaharat de tip I se caracterizează prin:

- Hiperglicemie bazală din cauza creșterii producției hepatice de glucoză;
- Hiperglicemie postprandială exagerată produsă de:
  - scăderea captării glucozei de către mușchi și adipocite;
  - absența acțiunii limitate a insulinei asupra glicemiei postprandiale.

Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat de tip II

Cele două mecanisme diabetogene fundamentale din tipul II sunt scăderea secreției de insulină și insulinorezistența. Ele se influențează reciproc, insulinorezistența inducând deficitul insulinic și invers. În final, ele produc:

- hiperglicemia bazală prin creșterea producției hepatice de glucoză, cauzată inițial de deficitul secretor beta-insular; la care se adaugă ulterior insulinorezistența (ficatul este „rezistent" la insulina endogenă secretată normal sau chiar exagerat).
- hiperglicemia postprandială cauzată, în special, de deficitul de secreție a insulinei ca răspuns la absorbția glucozei din tractul digestiv.

Insulinorezistența din diabetul zaharat de tip II este produsă prin:

- Defect de legare de receptor specific, cauzat de obezitate și hiperinsulinism (receptorii sunt normali, dar au o activitate redusă).
- Defect postreglare sau postreceptor (defecte intracelulare), care ar induce, printre altele, limitarea transportului glucozei prin membrană cu ajutorul transportatorului specific GLUT – 4, aflat în mușchi și țesutul adipos. Acest defect ar explica, de fapt, scăderea captării glucozei de către țesuturile insulinosensibile.

Alte consecințe ale insulinorezistenței în diabetul de tip II sunt:

- Hiperlipoliza din țesutul adipos, prin care o cantitate exagerată de acizi grași liberi sunt eliberați în circulație. Ea se poate produce prin scăderea activității lipazei hormonosensibile din țesutul adipos, care devine „rezistentă" la acțiunea insulinei. Consecințele sunt accentuarea insulinorezistenței în mușchi și ficat prin hiperfluxul AGL la acest nivel.
- Scăderea activității lipoprotein lipazei, care devine și ea „rezistentă", producând hipertriglicoridemie (creșterea VLDL) și scăderea HDL.

Concluzii

- Diabetul zaharat este produs prin interacțiunea factorilor genetici (poligenici), a stilului de viață nesănătos și a altor factori dobândiți. Aceștea

induc mecanismele diabetogene fundamentale: distrugerea celulelor beta-insulare, insulinorezistența şi scăderea secreției de insulină.

- Diabetul de tip I este consecința interacțiunii dintre factorii genetici şi cei dobândiți, care prin mecanisme mediate imunologic produc distrucția celulelor beta-insulare. Predispoziția genetică este insuficient cunoscută, iar dintre factorii dobândiți sunt menționate infecțiile virale.
- Diabetul de tip II este consecința a două mecanisme: scăderea secreției de insulină şi insulinorezistența. Ambele se influențează reciproc, fiind determinate de factori genetici şi dobândiți. Se menționează rolul diabetogen al obezității abdominale, malnutriției intrauterine, hormonilor de contrareglare, stresului, sarcinei şi, probabil, al sedentarismului.
- Insulinorezistența este produsă prin factori genetici şi dobândiți (obezitate, sedentarism). Aceasta joacă un rol deosebit nu doar în diabetogeneză, dar şi în aterogeneză şi patologia cardiovasculară aterosclerotică, datorită asocierii cu factorii de risc cunoscuți: obezitatea abdominală, hipertensiunea, dislipidemiile (sindromul X metabolic).

12. 6. Screening-ul şi diagnosticul diabetului zaharat

12.6.1. Screening-ul

Atât diabetul zaharat de tip I, cât şi cel de tip II au o perioadă preclinică relativ lungă, asimptomatică, ceea ce reprezintă premiza majoră pentru justificarea screening-ului. Dacă pentru diabetul zaharat de tip I, odată instalată hiperglicemia devine repede simptomatică şi stabilirea diagnosticului este practic asigurată, apoi în tipul II de diabet un procent mare de pacienți sunt hiperglicemici asimptomatici (sau cu manifestări minore, atipice), fiind depistați fie tardiv, fie niciodată.

Obiectivul general al screening-ului este identificarea persoanelor, din care cauză se aplică măsurile de profilaxie primară, secundară şi/sau terțiară.

În general, orice politică de screening pentru bolile netransmisibile se bazează pe incidența şi prevalența afecțiunilor respective. Diabetul zaharat este prezent aproape la toate popoarele de pe glob, însă incidența şi prevalența atât a tipului I, cât şi a tipului II, precum şi distribuția relativă a acestor două forme sunt foarte variabile între țări şi între diverse grupuri etnice.

Screening-ul pentru prevalența primară ar trebui să identifice indivizii susceptibili, aflați în faza preclinică a diabetului zaharat.

- Întrucât testele folosite pentru screening-ul diabetului zaharat de tip I (tipizarea HLA, dozarea markerilor imunologici, testul intravenos de toleranță la glucoză) nu au depășit o valoare predictivă de 34%, adică doar unul din trei cu teste pozitive vor face diabet, și că metodele aplicate până acum pentru profilaxie nu sunt lipsite de riscuri, screening-ul populațional nu este recomandat, iar screening-ul grupurilor de risc (rude de gradul 1 ale diabeticilor) este abia în faza de evaluare.
- Pentru diabetul zaharat de tip II, screening-ul la nivel populațional pentru profilaxia primară este un subiect contraversat. Recomandările recente ale Asociației Americane de Diabet (ADA) și ale IDF (*International Diabetic Federation*), arată că există premise ca acesta să devină operațional. Persoanelor identificate în faza preclinică, urmează să li se aplice în primul rând măsurile de modificare a stilului de viață. Promovarea stilului de viață sănătos reprezintă o măsură de profilaxie primară la nivel global.

Screening-ul pentru prevenirea secundară reprezintă acțiunile de depistare precoce a diabetului zaharat. Din motive deja enumerate, ele nu se aplică practic pentru diabetul zaharat de tip I, însă sunt de maximă importanță pentru diabetul zaharat de tip II, arată că majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat existența unui număr semnificativ de pacienți cu diabet zaharat de tip II necunoscuți.

Din 1974, o dată cu standardizarea lui (și apoi cu „oficializarea" criteriilor lui de interpretare de către grupul de experți ai OMS în 1979), testul oral de toleranță la glucoză (TTGO/OGTT) a devenit metoda cea mai folosită în screening-ul diabetului zaharat de tip II.

Metodologia testului de toleranță la glucoză:

- testul se efectuează dimineața (între h.7:30 și h.10).
- repausul nocturn și alimentar trebuie să fie de cel puțin 10 ore (se poate consuma apă).
- cu trei zile înainte de efectuarea testului trebuie asigurat un aport de hidrați de carbon de cel puțin 15g.
- se recomandă abținerea de la fumat înainte și în timpul testului.

- pe durata testului subiectul se va afla în poziţie şezând.
- se administrează 75g glucoză în 300 ml apă, care trebuie consumată în cel mult 3 minute.
- recoltările de sânge venos se fac înaintea administrării glucozei şi la 2 ore după (în recipiente cu un inhibitor al glucozei), iar dacă se foloseşte sângele integral sau plasma venoasă, se va adăuga şi un anticoagulant (heparină).
- Valorile glicemiei din sângele venos integral sunt mai mici decât cele din plasma venoasă, la aceeaşi unitate de volum (deoarece hematiile conţin o mică cantitate de glucoză), iar glicemia din sângele capilar este mai mare decât cea din sângele venos (din cauza faptului că la nivelul capilarelor este extrasă o parte din glucoză).

Interpretarea testului oral de toleranţă la glucoză este bazat pe criterii adoptate şi revăzute de OMS (1980, 1985, 1998). După aproape 2 decenii de folosire a TTGO ca metodă de screening în diabet, s-au putut formula câteva observaţii importante:

- numărul pacienţilor cu diabet zaharat de tip II nediagnosticaţi este, în general, egal cu cel al celor diagnosticaţi.
- prevalenţa scăderii toleranţei la glucoză este de 4-5 ori mai mare în diabetul de tip I decât în diabetul de tip II şi creşte cu vârsta.
- întrucât metoda este relativ greoaie, costisitoare şi generatoare de disconfort pentru subiecţi, nu poate fi aplicată pentru screening-ul în masă (decât în studii epidemiologice).
- aproape 2/3 dintre pacienţii cu scăderea toleranţei la glucoză nu au ajuns să facă diabet, cel puţin după o observaţie de 15-20 ani.
- TTGO are o reproductibilitate destul de mică şi o variaţie intraindividuală considerabilă (aproximativ 30%).

Ţinând cont de cele expuse mai sus şi de alte date, un grup de experţi ai Asociaţiei Americane de Diabet (ADA) şi un grup de experţi ai OMS au propus înlocuirea TTGO, ca metodă de screening, cu glicemia bazală *(à jeun) (The expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* of ADA, 1999); (Alberti K. G., Zimmet P. Z., for the WHO consultation, WHO, 1998).

Testul de glicemie bazală are cel puţin două avantaje din punctul de vedere al screening-ului: costuri mai mici şi productivitate mai mare (coeficientul de variaţie intraindividuală este de 6,4%).

Au fost propuse şi anumite criterii de interpretare a glicemiei bazale.

Drept indicaţii de examinare pentru diabet la persoane asimptomatice cu ajutorul glicemiei bazale au fost stabilite anumite criterii, care includ valoarea masei corporale, hipertensiunea arterială, macrosomia fătului erc.

Indicaţiile screening-ului pentru diabet la persoanele asimptomatice, cu ajutorul glicemiei bazale (ADA, 1999):

- toţi subiecţii ce au atins vârsta de 45 de ani şi mai în vârstă. Se va repeta la intervale de 3 ani.
- testarea se va face la vârste sub 45 de ani şi se va repeta la intervale mai scurte în caz de:
  - persoane cu IMC $\geq$ 27 kg/m^2;
  - persoane care au rude ce suferă de diabet.

Screening-ul pentru diabetul gestaţional

- Incidenţa relativ mare a diabetului gestaţional (DG), morbiditatea maternă infantilă înaltă generată de această boală şi eficienţa intervenţiilor terapeutice instituite la timp constituie argumente în favoarea screening-ului. În SUA screening-ul pentru DG continuă încă să fie obligatoriu pentru toate femeile gravide. Conform recomandărilor aceluiaşi grup de experţi ADA, el va deveni, probabil, mai selectiv.
- La gravidele cu risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat, se recomandă să se efectueze TTGO în primul trimestru de sarcină, iar la cele care au rezultate normale la prima testare, testul se va repeta între săptămânile 24 şi 28 de sarcină.
- Gravidele care corespund unuia sau mai multor criterii enumerate în continuare sunt considerate cu risc crescut:
  - vârsta $\geq$25 ani;
  - greutatea mai mare decât cea considerată normală (luând în considerare vârsta sarcinii);
  - grupurile etnice cu risc crescut;
  - au rude de gradul 1 cu diabet.

12.6.2. Diagnosticul diabetului zaharat

Diagnosticul diabetului zaharat se bazează pe prezența:

1) simptomatologiei caracteristice:
   - poliurie;
   - polidipsie;
   - scăderea inexplicabilă în greutate;
   - slăbiciune generală, etc.
2) constatarea unei hiperglicemii (glicemie plasmatică evident crescută (>200 mg/dl (11,1 mmol/l))).
3) constatarea a cel puțin două valori crescute ale glicemiei bazale sau după TTGO.

- Având în vedere importanța crucială a glicemiei în diabetul zaharat, medicul trebuie să fie sigur de calitatea lucrului laboratorului cu care colaborează și să cunoască metoda pe care acesta o folosește.
- Constatarea unei glicozurii pozitive nu permite decât formularea unei suspiciuni la diabet, iar o glicozurie negativă nu exclude diagnosticul.
- Nu se recomandă ca diagnosticul să se bazeze pe glicemii efectuate cu aparate individuale (gluvometre).

12.7. Formele clinice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat de tip I (manifestările clinice la debut)

Diabetul zaharat de tip I debutează sub vârsta de 40 de ani, cu un „vârf" de incidență la pubertate. S-a constatat însă că aproape 1 din 10 pacienți, la care diabetul debutează după 65 de ani, au diabet zaharat de tip I și aproape 1 din 5 diabetici cu caractere clinice ale diabetului zaharat de tip II au markerii imunologici ai diabetului zaharat de tip I, procesul autoimun de distrucție beta celulară fiind însă mai lent („diabet zaharat autoimun lent"). Vârsta nu poate fi decât un criteriu cel mult orientativ pentru diagnosticul diabetului zaharat de tip I.

Cele mai frecvente manifestări clinice de debut ale diabetului zaharat de tip I sunt:

- poliuria, setea și polidipsia;
- scăderea marcată și rapidă în greutate;
- astenia.

Poliuria, setea şi polidipsia se accentuează progresiv pe parcursul a 2-3 săptămâni (mai rar luni), iar la copii pot duce la enuresis nocturn.

Scăderea în greutate se produce cel mai frecvent în condiţiile păstrării apetitului (sau chiar polifagie).

Apariţia greţurilor, vărsăturilor, a inapetenţei şi a ***durerilor abdominale*** indică instalarea *cetoacidozei* (implică o intervenţie de urgenţă).

Din simptomatologia de debut a diabetului zaharat de tip I mai pot face parte crampele musculare, constipaţia, tulburările de vedere, precum şi candidozele cutano-mucoase şi prodermitele. Glicemia şi glicozuria au, de obicei, valori indiscutabil crescute, iar prezenţa cetonuriei evidente confirmă, de cele mai multe ori, diagnosticul de diabet de tip I.

Manifestările de mai sus pot reapărea oricând pe parcursul evoluţiei acestui tip de diabet, în cazul dezechilibrelor (decompensărilor) metabolice. În ultimii ani se semnalează o reducere continuă a debutului prin coma acido-cetozică, datorită accesibilităţii serviciilor medicale competente şi asistenţei generale a populaţiei (numărul comelor diabetice este un indice general destul de fidel al calităţii serviciilor medicale).

Diabetul zaharat de tip II (manifestările clinice la debut)

- Se deosebeşte clinic de diabetul zaharat de tip I printr-un debut lent, insidios, care se produce, de obicei, după vârsta de 40 de ani.
- Aproape o treime dintre cazurile de diabet zaharat de tip II au fost descoperite întâmplător, cu ocazia examinărilor medicale efectuate cu alte scopuri.
- La ~ 50% dintre pacienţi manifestările clinice (poliuria şi mai ales polidipsia) sunt prezente la debut şi constituie motivul adresării la medic.
- Infecţiile cutanate şi uro-genitale „trenante", precum şi prezenţa complicaţiilor cronice ale diabetului (tulburările de vedere, leziuni ale picioarelor), pot constitui „modul de debut" al diabetului de tip II în circa 20% din cazuri. Evaluările retroactive au dus la concluzia că hiperglicemia poate fi prezentă cu 5-7 ani înaintea diagnosticării diabetului.
- Obezitatea (mai ales cu distribuţie abdominală) este prezentă la debut la majoritatea pacienţilor (circa 80%), iar peste 40% dintre pacienţi au antecedente familiale de diabet.

- Nu rareori, glicemia este doar uşor crescută, ceea ce impune repetarea dozării sau efectuarea testului oral de toleranţă la glucoză.
- Cetonuria apare rareori, este discretă şi generată de afecţiuni acute intercurente (uneori, pacienţii se prezintă la medic după câteva zile de la suspectarea diabetului, timp în care îşi autoimpun o restricţie alimentară severă care poate genera apariţia „cetonuriei de foame").
- Aproximativ la 10-15% dintre pacienţii la care la debut s-a diagnosticat diabetul zaharat de tip II s-au depistat markerii imunologici ai diabetului zaharat de tip I. Această formă clinică a fost denumită „diabet zaharat autoimun cu debut lent".

Diabetul zaharat gestaţional

- În majoritatea cazurilor este asimptomatic la debut (ceea ce face necesar screening-ul).
- Dereglări metabolice simptomatice pot apărea în ultimul trimestru de sarcină.
- Scăderea toleranţei la glucoză constatată pentru prima dată în timpul sarcinii, se încadrează tot la categoria diabet gestaţional.

Alte forme clinice de diabet

- Diabet zaharat de tip adult al tânărului. MODY (*Maturity Onset Diabetes in Young*):
  - o formă rară de diabet, reprezentând sub 16% din totalul cazurilor de diabet zaharat de tip II;
  - apare la tinerii ce nu au atins vârsta de 25 de ani şi este prezent, de obicei, la cel puţin doi dintre membrii familiei;
  - hiperglicemia este moderată şi nu necesită tratament cu insulină cel puţin în primii 5 ani de la debut;
  - transmiterea este autozomal dominantă;
  - diagnosticul diferenţial cel mai dificil este cu diabetul zaharat de tip I şi se bazează pe criteriile clinice enumerate mai sus (şi pe dozarea de peptidă C).
- *Diabetul zaharat asociat pancreatopatiilor:*

1) pancreatita. Pe parcursul unui episod de pancreatită acută se constată hiperglicemii tranzitorii la 50% dintre pacienţi, procentul celora la

care se dezvoltă ulterior diabet zaharat oscilează între 1-15% (posibil la cei cu predispoziție genetică pentru diabet).

2) 85% dintre pacienții cu ***pancreatită cronică*** fac ulterior diabet, dintre care peste o treime necesită tratament cu insulină;

3) pancreatită cronică fibrocalculoasă este specifică zonelor tropicale și determină 1-5% din cazurile de diabet din aceste arii geografice. Pacienții sunt emaciați, malnutriți, au episoade recurente de dureri abdominale. Deseori necesită insulinoterapie.

4) diabetul zaharat în hemocromatoză:

- Diabet zaharat determinat de defecte genetice în acțiune.
- Diabet zaharat asociat cu endocrinopatii (acromegalie, hipertiroidism, sindromul Cushing, feocromocitom).
- Diabet asociat cu imunopatii.
- Diabet asociat cu sindroame genetice.
- Diabet asociat administrării unor medicamente sau substanțe toxice.

Concluzii

- Criteriile de screening și de diagnostic în diabetul zaharat au fost subiectul unei noi revizuiri, după care vor urma recomandări oficiale ale OMS.
- Glicemia bazală (à jeun) capătă o importanță crucială în cadrul acestor noi criterii de screening și diagnostic.
- Simptomatologia bine interpretată a diabetului zaharat continuă să fie un criteriu important de diagnostic.
- Valorificarea corectă a tuturor elementelor tabloului clinic poate ajuta identificarea tipurilor specifice de diabet zaharat.
- Orice modificare a echilibrului glicemic în timpul sarcinii trebuie abordată cu maximă atenție.

Metodele diagnosticului de laborator al diabetului zaharat

Glicemia. Concentrația normală a glucozei în sânge pe nemâncate (a jeun), determinată prin metoda cu glucozooxidază sau cu ortotoluidină, constituie 3,3–5,5 mmol/l (60–100 mg/dl), iar prin metoda Hagedorn–Lensen – 3,89–6,66 mmol/l (70–120 mg/dl). Nivelul glucozei în plasmă obținut la cercetarea repetată pe nemâncare a sângelui capilar ≥ 7,0 mmol/l

(126 mg/dl) reprezintă un semn al diabetului zaharat, de aceea în acest caz nu este necesar testul toleranței la glucoză.

La creșterea nivelului glucozei în sânge peste 8,88 mmol/l (160 mg/dl), apare glucozuria, care împreună cu hiperglicemia servește drept criteriu obiectiv al bolii. Rareori, glucozuria este posibilă la o glicemie normală în sânge, ca consecință a micșorării pragului renal de permeabilitate la glucoză (diabet renal); și invers – în diabetul zaharat complicat de glomeruloscleroză (sau insuficiență renală de altă etiologie), cu hiperglicemie înaltă, glucozuria este minimă sau lipsește.

OMS (1998) recomandă următoarele criterii de diagnostic ale diabetului zaharat:

1. Prezența simptomelor clinice (poliurie, polidipsie, scădere ponderală) și o glicemie în orice moment al zilei ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l);
2. Glicemie bazală (a jeun) ≥126mg/dl (7 mmol/l).
3. Glicemie ≥ 200mg/dl (≥11,1 mmol/l) la 2 ore după 75g de glucoză în testul oral de toleranță la glucoză (TTGO, OGTT).

În cazul când semnele clinice ale diabetului lipsesc, iar nivelul glucozei în sânge este mai mic decât cifrele indicate, pentru a evidenția diabetul se efectuează testul toleranței la glucoză, cu administrarea unică a 75 g de glucoză.

Comitetul de experți al OMS (1980) recomandă de a efectua proba cu glucoză în cantitate de 75 g (la copii – 1,75 g la l kg de masa ideală a corpului, însă nu mai mult de 75 g), cu colectarea ulterioară a sângelui în decurs de 2 ore. Cantitatea de glucoză poate fi calculată și din raționamentul câte 50 g la 1/m^2 de suprafață corporală.

Conform recomandărilor OMS (1980), caracterul diabetic al TTGO se stabilește în baza următoarelor criterii: a jeun – 6,11 mmol/l (110 mg/dl), peste l oră – 9,99 mmol/l (180 mg/dl), peste 2 ore – 7,22 mmol/l (130 mg/dl), iar după metoda Hagedorn–Iensen, acești indici vor fi mai mari cu 1,38 mmol/l (20 mg/dl).

OMS (1988) recomandă criterii noi pentru interpretarea testului oral de toleranță la glucoză.

Diabetul zaharat este diagnosticat atunci când:

1. Glicemia bazală (a jeun) în plasma venoasă este ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l); sau în sângele integral capilar/venos constituie ≥110 mg/dl (≥6,1 mmol/l).

2. Glicemia la 2 ore după administrarea de glucoză (75 g per os) este ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) în sângele capilar sau în plasma venoasă; sau ≥180 mg/dl (≥10 mmol/l) – în sângele integral venos.

Scăderea toleranței la glucoză (STG) se constată atunci când:

1. Glicemia bazală (a jeun) în plasma venoasă este <126 mg/dl (<7 mmol/l) sau în sângele integral capilar/venos <110 mg/dl (< 6,1 mmol/l).
2. Glicemia la 2 ore după glucoză în plasma venoasă sau în sângele integral capilar este de la ≥140mg/dl (≥7,8mmol/l) până la < 200mg/dl (< 11mmol/l); sau în sângele venos ≥120mg/dl (≥6,7mmol/l) până la <180mg/dl (<10mmol/l).

Metodologia testului de toleranță la glucoză a fost deja expusă.

Dacă TTGO nu permite de a stabili cu certitudine alterarea toleranței la glucoză, se recomandă efectuarea testului cu cortizon sau cu prednisolon și glucoză. Probele se efectuează la fel ca și TTGO, pacientul primind cu 8 și 2 ore înainte 50 mg cortizon sau 10 mg prednisolon. Dacă concentrația glucozei în sânge la 1 ora după administrarea glucozei constituie 11,1 mmol/1 (200 mg/dl), iar peste 2 ore – 8,33mmol/1 (150mg/dl), rezultatele probelor vor fi considerate «diabetice».

În diagnosticul cetoacidozei este necesară determinarea conținutului corpilor cetonici în sânge și în urină. În practica clinică cotidiană, sunt utilizate de obicei probe calitative, care permit de a identifica în urină o cantitate de corpi cetonici mai mare decât în normă (omul sănătos elimină nictemeral până la 20–25 mg corpi cetonici). Actualmente există metode-expres care permit folosirea fâșiilor de hârtie speciale de diagnostic, determinarea rapidă a nivelului glicemiei (dextronol, dextrostix), aprecierea prezenței glucozuriei (glucotest, lobstix), eliminări excesive de corpi cetonici cu urina (ketostix).

Determinarea nivelului insulinei și al peptidei C în serul sanguin în perioada TTGO oferă informație suplimentară despre starea aparatului insular, care poate avea importanță în prognozarea evoluției bolii.

Hemoglobinaglicozilată (glicată) – HbA_{1c}. În ultimii ani s-a stabilit că de rând cu fracția de bază a hemoglobinei (NbA_0), în hemolizatele sanguine umane se conține o cantitate neînsemnată de alte fracții, numite fracții minore ale hemoglobinei. În HbA_{1c} molecula glucozei se condensează cu valina aminogrupei N-terminale a lanțului β al hemoglobinei A. Acest proces neenzimatic evoluează lent, în decursul întregii vieți a eritrocitului

(circa 120 zile). S-a stabilit că glicozidarea se efectuează prin stadiul de formare a aldiminei – compus comparativ instabil, care trece în compus relativ stabil – cetoamină.

S-a stabilit că HbA_{1c} constituie 4-6% din hemoglobina sanguină generală la persoanele practic sănătoase, pe când la bolnavii cu diabet nivelul de HbA_{1c} este mărit de 2–3 ori. La pacienții cu diabet diagnosticat primar, conținutul de HbA_{1c} atinge 11,4%, iar după prescrierea dietei și insulinoterapiei scade până la 5,8%. Deci, hemoglobina glicozilată corelează direct cu nivelul glucozei în sânge, acest criteriu fiind folosit atât pentru screeningul populației la evidențierea dereglării metabolismului glucidic, cât și pentru controlul tratamentului bolnavilor de diabet.

Determinarea grosimii membranei bazale a capilarelor. În 1965 Siperstein a comunicat despre metoda morfologică de microscopie electronică de determinare a grosimii membranei bazale a capilarelor mușchiului *qvadriceps* femural. S-a demonstrat că la 92–98% din bolnavii cu diabet are loc îngroșarea membranei bazale, iar în grupul de control ea este evidențiată numai la 2–8% din pacienți. În ultimii ani s-a constatat că îngroșarea membranei bazale se semnalează la majoritatea bolnavilor cu diabet și prezintă o metodă prețioasă de depistare a microangiopatiei.

Prelegerea 13

DIABETUL ZAHARAT (III)

Tabloul clinic al diabetului zaharat. Complicațiile cronice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat (DZ) se poate dezvolta la orice vârstă. Particularitățile evoluției, manifestările clinice depind într-o măsură considerabilă de tipul acestuia. Diabetul zaharat de tip I debutează la copii şi tineri (cel mai frecvent între 11 şi 13 ani, când este şi debutul pubertății).

Diabetul insulinodependent (DID, tipul I) se caracterizează prin debut acut, cu simptome majore – poliurie, polifagie, polidipsie, pierdere ponderală, astenie care apar în decurs de câteva zile, luni. Nesesizarea la timp a semnelor caracteristice ale bolii, face că 72% din diabeticii de tip I să fie diagnosticați în cetoză, mai mult de jumătate fiind cetoacidoze severe, până la comă cetoacidozică. La o săptămână sau o lună de la începutul tratamentului insulinic, se înregistrează uneori fenomenul de remisiune tranzitorie a diabetului. Remisiunea poate fi totală (întreruperea tratamentului insulinic este posibilă cu menținerea unei glicemii normale, insulinemie plasmatică şi peptidă C normale) sau parțială (scăderea necesarului insulinic sub 0,5 – 0,25 U/kg corp, sau cu mai mult de 50% față de necesarul insulinic inițial, cu menținerea parametrilor biochimici normali). Durata perioadei de remisiune este variabilă – uneori câteva săptămâni, alteori mai lungă (câteva luni), în mod excepțional depăşind 1-2 ani, dar totdeauna tranzitorie. După începerea tratamentului insulinic, la pacienții cu DZ de tip I simptomele clinice ale bolii dispar. În următoarele luni se înregistrează o creştere ponderală importantă, pacientul revenind în curând la greutatea de până la debutul bolii. Dacă printr-un tratament corespunzător se evită complicațiile cronice ale diabetului, aspectul general al pacientului este normal, iar starea funcțională a diferitelor sisteme îi permite o viață cvasinormală. Evoluția clinică de mai departe a bolii depinde de secreția restantă a insulinei. În cazul secreției restante scăzute a insulinei, se observă o evoluție labilă a diabetului (cu

predispunere la hipoglicemii şi cetoacidoză). Secreţia restantă mai mare a insulinei asigură o evoluţie relativ stabilă a DZ.

După 10-20 sau mai mulţi ani de evoluţie, 90% dintre diabetici prezintă cel puţin unul din tipurile de leziuni vasculare, de obicei sub formă de microangiopatii – retinopatie, nefropatie şi neuropatie. Cauza principală a decesului este insuficienţa renală, mai rar – complicaţiile aterosclerozei.

Tipul II de diabet debutează, de regulă, după vârsta de 40 ani, la persoane ce prezintă exces ponderal. Simptomele tipice de diabet se întâlnesc în mai puţin de 1/3 din cazuri, prezentând de fapt manifestarea finală a unei tulburări mai vechi. Tabloul clinic al diabetului de tip II este caracterizat de simptome minore ale diabetului, din care cauză bolnavii se adresează mai des altor specialişti cu acuze de micoză, furunculoză, epidermofiţie, prurit cutanat şi vaginal, paradontoză, scăderea vederii. În unele cazuri, diagnosticul de diabet se pune ocazional la examinarea unui ictus cerebral, infarct miocardic, gangrenă a membrelor inferioare. Uneori boala debutează cu coma hiperosmolară. În aproximativ 1/3 din cazuri, diagnosticul de DZ s-a stabilit în baza unei complicaţii a diabetului (neuropatie, retinopatie, cardiopatie ischemică). În aceste cazuri avem de-a face cu existenţa unor tulburări metabolice de lungă durată, nediagnosticate, absenţa acuzelor obiective şi a controalelor medicale regulate.

În general, tipul II de diabet se menţine mulţi ani într-o stare de semiechilibru metabolic, evoluţia bolii fiind stabilă. Tabloul clinic al diabetului zaharat de tip II este dominat nu de simptomele bolii însăşi, ci de complicaţiile ei. Cauze ale decesului la pacienţii cu DZ de tip II sunt complicaţiile aterosclerozei (macroangiopatiile), ictusul cerebral, infarctul miocardului. Nefropatia diabetică evoluează mult mai rar, decât la bolnavii cu DZ de tip I.

Se deosebesc trei grade de gravitate ale diabetului zaharat.

Forma uşoară a diabetului este caracterizată de acuze neînsemnate. Stările de cetoacidoză lipsesc. Glicemia **à jeun** constituie 8-9 mmol/l; glucozuria – până la 20 g/l. În stadiile începiente sunt posibile complicaţiile cronice. Compensarea diabetului se obţine cu dietoterapie.

Pentru *forma medie* a diabetului sunt caracteristice acuzele de polidipsie, poliurie moderată; în anamneză – stări de cetoacidoză, care pot fi jugulate prin modificarea dietei. Glicemia **à jeun** – până la 12-14 mmol/l; glucozuria – 30-40 g/l. Se întâlnesc complicaţii cronice cu gradul 1-2 de manifestare

(nefropatie, retinopatie, angiopatia membrelor inferioare). Compensarea diabetului se obține cu dietoterapie şi preparate orale hipoglicemiante sau dietoterapie cu insulinoterapie în doze până la 40 U/24 ore.

Forma gravă este însoțită de acuze expresive, stări frecvente de cetoacidoză până la comă, hipoglicemii frecvente. Glicemia pe nemâncate depăşeşte 14 mmol/l, glucozuria – mai mult de 40 g/l. Tratamentul se efectuează cu dietoterapie şi insulinoterapie în doze mai mari de 40 U/24 ore.

La forma gravă a diabetului se referă de asemenea pacienții cu:

- evoluție labilă a diabetului;
- diabet lipoatrofic;
- diabet insulinorezistent (insulinorezistența este o stare ce necesită administrarea a 100 U insulină în 24 ore, în absența cetoacidozei).

Gangrena, ictusul, infarctul miocardului pe fond de diabet cu o glicemie şi glucozurie neînsemnată se întâlnesc în forma gravă a diabetului.

Starea metabolismului glucidic în DZ poate fi compensată, subcompensată şi decompensată.

♦ *Compensarea* reprezintă o astfel de evoluție a diabetului, când sub influența tratamentului sunt obținute normoglicemie şi aglucozurie.

♦ *Subcompensarea* este o evoluție a diabetului însoțită de hiperglicemie moderată (conținutul glucozei în serul sanguin nu depăşeşte 13,9 mmol/l), de glucozurie ce nu depăşeşte 50 g/24 ore, cetonuria lipseşte.

♦ *Decompensarea* constituie o evoluție a diabetului, când concentrația glucozei în sânge depăşeşte 13,9 mmol/l, iar în urină este mai mare de 50 g/24 ore, fiind prezentă cetonuria de grad divers.

Până la descoperirea insulinei (1921), mortalitatea în DZ constituia 65% din cazurile de comă cetoacidozică, după descoperirea insulinei acest procent s-a redus la 1. În schimb mortalitatea cauzată de complicațiile cronice (vasculare), în special cele cardiovasculare, a atins 80% în 1966.

Instalarea şi evoluția complicațiilor cronice severe, obişnuite după 10 ani de diabet zaharat, pot fi prevenite printr-un tratament şi control permanent, bine echilibrat, fără decompensări, deoarece evoluția este mai rapidă şi mai severă în relație directă de durata DZ şi calitatea slabă a tratamentului.

Substratul morfologic al complicațiilor îl constituie afecțiunile vasculare (arteriorale, capilare, venulare, vasa vasorum, vasa nervorum), precum şi transformarea excesului de glucoză în sorbitol, fructoză (implicate în

neuropatie), glucozamine, creşterea viscozităţii, afectarea hematiilor şi plachetelor în coagulare, perturbarea metabolismului lipidic.

Afectarea vaselor mici în diabet se caracterizează prin îngroşarea membranei bazale, proliferarea endoteliului şi acumularea cantităţilor exagerate de substanţe PAS-pozitive. Angiopatiile sunt favorizate şi de factori ereditari.

Toţi aceşti factori au un impact ireversibil asupra structurilor esenţiale ale peretelui vascular (de la endoteliu până la limita elastică internă), care se soldează cu micro- şi macroangiopatie. Angiopatia diabetică include, în funcţie de vasul afectat, cele două forme majore: macroangiopatia şi microangiopatia, fiecare fiind subdivizată în funcţie de localizarea leziunii, în nefropatie diabetică, retinopatie diabetică, arteriopatie diabetică periferică etc.

Starea de nutritie în DZ poate fi normală, scăzută sau excesivă. În decompensare pronunţată pielea, buzele devin uscate, se micşorează turgorul tegumentar, muscular.

Manifestările cutanate

Leziunile cutanate sunt extrem de polimorfe şi sunt cauzate de scăderea troficităţii acestui organ, în normă bine inervat şi vascularizat. Factorii etiopatogenici ai leziunilor cutanate includ modificări vasculare (microangiopatie, cu îngroşarea membranei bazale a capilarelor), nervoase (neuropatie vegetativă), cu modificarea raportului între fluxurile sanguin, termogenic şi nutritiv, manifestate prin hiperhidroză sau piele uscată, de structură a moleculelor colagenice ce alcătuiesc trama de susţinere a pielii, precum şi alterarea mecanismelor imune, de apărare, incluse de modificările biochimice şi acidobazice specifice bolii.

Prezentăm cele mai importnte leziuni cutanate întâlnite în DZ:

- *Necrobioza lipoidică* – o tulburare întâlnită aproape exclusiv în DZ. Localizarea cea mai frecventă este pretibială, dar poate afecta şi trunchiul, mâinile, faţa, capul. Leziunile se manifestă prin placarde ovoide de 0,5-25 cm, cu contur regulat, violaceu şi indurat, iar în centru o zonă depresivă atrofică, gălbuie datorită depunerilor lipidice. Leziunile pot fi unice sau multiple. Uneori se pot ulcera, cicatrizarea fiind foarte lentă. Histologic se remarcă o atrofiere cutanată, o necroză hialină a

fibrelor de colagen şi o bogăţie de limfocite, sugerând etiopatogenetic o vasculopatie autoimună.

- *Dermopatie diabetică* denumită şi "pete pigmentare pretibiale", este cea mai frecventă complicaţie cutanată. Iniţial apare o zonă epidermică hiperemică, care proemineazâ, cu dimensiunile de 5-12 mm în diametru. Ulterior evoluează către rezoluţie, lăsând în urmă o zonă atrofică, hiperpigmentară. Histologic se evidenţiază o îngroşare a membranei bazale cu glicoproteine şi uneori hemosiderină. Localizarea mai frecventă – la nivelul gambelor.
- *Bula diabetică* – leziune cutanată destul de frecventă, manifestată prin apariţia bruscă şi spontană a unor flictene pline cu lichid transparent, slab opalescent, uneori hemoragic, fără elemente inflamatorii. Cel mai des apare la degetele de la picioare, mâini, tălpi. Numărul veziculelor este variabil, iar diametrul poate atinge de la câţiva mm până la câţiva cm. De multe ori simptomele locale lipsesc. Suprainfectarea acestor leziuni poate sta la baza unei gangrene diabetice.
- *Rubeoza facială* se manifestă printr-o hiperemie cutanată a obrajilor, bărbiei, frunţii, arcadelor zigomatice, ca urmare a incapacităţii vaselor dermice de a realiza o vasoconstricţie normală din cauza excitării cu corpi cetonici. Este atribuită fie nevropatiei vegetative, fie microangiopatiei vaselor cutanate.
- *Xantoame papuloase*. Se manifestă prin apariţia sub formă eruptivă a unor papule mici de cîţiva mm în diametru, de culoare galben-oranj, deseori grupate pe fese sau pe coate, genunchi, spate, gât. Histologic se pot pune în evidenţă infiltrate dermice histiocitare cu citoplasmă spumoasă, care conţin trigliceride şi colesterol.
- Des la diabetici se întâlnesc *xantelasme*.
- Se poate dezvolta *xantoza* palmelor din cauza dereglării sintezei vitaminei A.
- *Achantosis nigricans* este o tulburare cutanată care însoţeşte sindromul insulinorezistenţei şi se manifestă la nivelul pielei prin prezenţa unor zone confluente de îngroşare epidermică cu aspect brun, localizate în special la nivelul pliurilor. Histologic corespund unui proces de hipercheratoză şi papilomatoză hiperpigmentată. Întrucât apar la pacienţii cu insulinorezistenţă şi în prezenţa unor concentraţii plasmatice crescute de insulină, acţiunea mitogenă a acesteea a fost implicată în mecanismul de apariţie al leziunilor.

- *Vitiligo* – o depigmentare maculară, cu contururi nete sau neregulate, de formă şi mărime variabilă localizată mai ales la nivelul feţei, dar şi în alte regiuni. Confirmă caracterul autoimun al ambelor afecţiuni.
- *Lipodistrofia* sau atrofia ţesutului adipos subcutanat se manifestă sub forma unor zone atrofice, care apar pe locul injecţiilor, după 6 –12 luni de la iniţierea tratamentului cu insulină animală. Utilizarea insulinelor umane a scăzut mult incidenţa lor. Mecanismul este legat de o reacţie imună locală, demonstrată prin prezenţa în regiunea afectată a depozitelor de Ig A şi a unor concentraţii crescute de anticorpi insulinici.

Neuropatia (în special cea vegetativă) poate juca un rol destul de important în determinismul cutanat al unor leziuni – ulcer trofic, gangrenă arteriopatică, tulburări de sudoraţie.

- *Furuncule, carbuncule,* predispunerea la micoze ale pielei şi unghiilor, se depistează dermatoze pruriginoase, eczeme – toate acestea sunt generate de dereglarea metabolismului intracelular al glucozei şi micşorarea rezistenţei la infecţii.

Modificările osteo-articulare

Metabolismul de tip catabolic la pacienţii cu diabet zaharat de lungă durată duce la dereglarea matricei proteice a scheletului, eliminarea Ca din oase şi dezvoltarea osteoporozei. Modificările neurogene degenerative ale epifizelor şi cartilajului articular provoacă osteoartropatii diabetice. Mai frecvent sunt afectate articulaţiile tibio-tarsiene, tarso-metatarsiene. Se dezvoltă piciorul cubic Charcot. Iniţial se constată o tumefiere a ţesutului din jurul articulaţiei piciorului, însoţită de edeme şi semne inflamatorii. Zona este caldă, umedă, dar nedureroasă. Permeabilitatea vaselor mari este păstrată. Examenul neurologic clinic indică absenţa ROT şi o diminuare severă a tuturor tipurilor de sensibilitate. Cu timpul, deformarea piciorului îmbracă aspecte monstruoase, facilitate de prăbuşirea bolţii plantare şi crearea de zone de presiune crescută, sediul predilect pentru ulcerele trofice.

Contractura Dupuytren – îngroşarea tendoanelor flexorilor şi a fasciei palmare – conduce la contractura în flexie a degetelor mâinii şi la apariţia în palmă a unor zone indurate, uşor de pus în evidenţă prin palpare.

Afectarea aparatului respirator

Trebuie examinat în direcția unei tuberculoze pulmonare, care, în pofida discreției tabloului clinic, este destul de evoluată pe radiografia toracică. Se observă tendința de formare a cavernelor. În DZ des se dezvoltă pneumonii acute, cu evoluție îndelungată, cu predispunere la abcedare. Cauzele afectării sistemului respirator sunt scăderea rezistenței organismului, microangiopatia vaselor pulmonare.

Modificările cardiovasculare

Cordul în DZ este afectat prin tipuri principale de leziuni morfopatologice:

1) macroangiopatie coronariană (ateroscleroza), în care DZ este factor de risc pentru accidente ischemice coronariene (angină pectorală, infarct miocardic);
2) microangiopatie arteriolo-capilară, în care se realizează cardiomiopatia diabetică cu insuficiență cardiacă (coronare normale sau aproape normale angiografic);
3) miocardoză dismetabolică, realizată prin disinsulinism cronic, precum şi în stările acidotice, hiperosmolare, diselectrolitice, ce produc modificări ECG, aritmii;
4) neuropatie cardiacă vegetativă.

Sporirea morbidității prin ateroscleroză coronariană în diabetul de tip II se explică prin frecvența crescută a asocierii DZ cu HTA, anomaliile lipoproteinelor şi cu hiperinsulinismul, care duc la creşterea vulnerabilității pentru ateroscleroză la pacienții din grupa de vârstă 50-70 ani.

Caracteristicile principale ale infarctului miocardic la diabetici:

1) frecvența de 3 ori mai mare decât la nediabetici;
2) raportul bărbați : femei;
3) vârsta tânără;
4) instalarea infarctului de miocard se poate produce fără durere (silențios), fenomen explicat de neuropatia autonomă care ridică pragul percepției durerii;
5) infarct transmural;
6) la o extensie egală a zonei infarctizate, complicațiile tromboembolice şi simptomele de insuficiență cardiovasculară sunt mai frecvente

față de nediabetici, consecință a prezenței miocardiopatiei diabetice și a neuropatiei diabetice asociate;

7) infarcte repetate;

8) la ECG pot lipsi modificările clasice.

Hipertensiunea arterială în cazul DZ poate fi condiționată de:

1) neuropatia diabetică;

2) pielonefrita cronică;

3) ateroscleroza arterelor renale;

4) ateroscleroza aortei;

5) ateroscleroza vaselor extra- și intracraniene;

6) obezitate.

Moartea subită se întâlnește mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, fie ca urmare a instalării unui infarct miocardic atipic, sau a unor tulburări de ritm (precipitate de ischemie pe fondul miocardiopatiei diabetice și a neuropatiei diabetice).

Dereglarea circulației sanguine în vasele afectate ale membrelor inferioare conduce la modificări trofice ale pielii gambelor și labei piciorului, la gangrenă, localizată în regiunea degetului I. Pentru diabet este caracteristică dezvoltarea gangrenei uscate cu sindrom dureros puțin pronunțat sau absența acestuia.

În evoluția arteriopatiei diabetice a membrelor inferioare se disting 4 stadii, ca și în arteriopatia aterosclerotică, de care se deosebește prin frecvența egală la cele 2 sexe și prin localizarea mai distală (cu predilecție la arterele gambei). Simptomatologia se manifestă prin claudicație intermitentă, dureri nocturne în decubit.

Manifestările clinice ale macroangiopatiei cerebrovasculare sunt:

- ramolisment ischemic/trombotic;
- hemoragie cerebrală;
- paralizii;
- sincope.

Modificările aparatului digestiv

Unii pacienți cu DZ de tip II pot fi descoperiți de către stomatolog, cu ocazia unei consultații pentru o paradontoză sau o leziune bucală. Frecvența mai mare a acestora a fost pusă în legătură cu scăderea pH-ului bucal ca urmare a

hiperglicemiei, asociată leziunilor microangiopatice şi tisulare (glicozilarea proteinelor). Se întâlnesc carie progresivă, pioree alveolară, gingivite.

Afectarea inervației parasimpatice poate duce la modificări în motilitatea esofagului – hipotonie, disfagie, pyrosis, dischinezie.

Gastropatia diabetică, denumită şi gastropareza diabetică, se manifestă prin hipotonie gastrică însoțită de întârzierea golirii stomacului. În cazurile extreme stomacul este mare, aton şi necesită pentru golire mai mult de 24 ore. Pacientul acuză senzație de disconfort abdominal, uneori grețuri şi vărsături.

Enteropatia diabetică se poate manifesta prin diaree periodică, care poate induce o denutriție secundară. Această tulburare trebuie diferențiată de steatoree cauzată de insuficiența pancreatică, care se întâlneşte şi ea mai frecvent la pacienți diabetici. În plus, scăderea motilității colonului poate conduce la o "colită disbacteriană", care şi ea se poate manifesta prin diaree. Aceasta, însă, răspunde bine la antibioticele orale cu spectru larg.

Enteropatia poate dura câteva săptămâni sau luni şi poate fi uşoară (3-4 scaune/zi) sau de-a dreptul invalidantă (20-30 scaune/zi). Se afectează starea funcțională a ficatului, manifestată prin "steatoza hepatică", o acumulare lipidică în ficat. Diagnosticul se bazează pe examinarea clinică – ficatul este mare, bombat, cu suprafața netedă, rezistent şi nedureros. Hepatomegalia nu se însoțeşte de modificări biochimice.

Sindromul Mauriac a fost descris la unii copii diabetici cu debutul bolii înaintea pubertății, caracterizat clinic prin:

1) întârziere în dezvoltarea staturo – ponderală ("nanism armonios");
2) hepatomegalie importantă;
3) infantilism genital (hipogonadism) – întârziere în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare: absența pilozității pubiene şi axilare; reținere în dezvoltarea organelor sexuale (testicule hipoplazice şi ectopice la băieți, iar la fete amenoree cu hipotrofie mamară) condiționate de dezechilibrul hormonal şi nutritiv, la care se adaugă şi un element de disfuncție hipotalamo – hipofizară;
4) adipozitate cu dispoziție particulară (repartizată la nivelul gâtului, toracelui şi abdomenului), facies "în lună plină" de tip "cortizonic", cuperoza pomeților, osteoporoză.

Totuşi, dezvoltarea intelectuală este normală. Sindromul Mauriac exprimă un dezechilibru metabolic marcat apărut înainte şi în perioada pubertății adică în momentul în care, în mod obişnuit, creşterea staturo-

ponderală are ritmul cel mai înalt. Cauzele dezechilibrului se găsesc într-o doză suboptimală de insulină la care se adaugă dieta profund dezechilibrată, cel mai frecvent hipoglucidică, hipoproteică şi hiperlipidică.

Patologia ochiului

Retinopatia diabetică este complicaţia cea mai specifică, prototip al microangiopatiei diabetice. Mecanismele complexe (ischemie, hipervis-cozitate) şi anomaliile capilare (hipermeabilitate, îngroşarea membranelor bazale) combinate cu anomalii ale constituenţilor plasmatici (hematii, plachete), fac să se ajungă la microanevrisme, hemoragii, exsudate (noduli „vatoşi" sau exsudate „tari", ceroase), care determină leziuni reparatorii aberante de retinopatie proliferativă. Toate aceste leziuni pot afecta sau nu vederea (precoce sau mai tîrziu), în funcţie de sediu (macular sau extramacular) şi severitatea modificărilor de retinopatie diabetică.

Este recunoscută pe larg clasificarea fundului ochiului în diabet propusă de *M. Krasnov* şi *M. Margolis*. Ei deosebesc 3 stadii ale retinopatiei:

I – *angiopatie diabetică a retinei* (modificări numai în vase – dilatarea venelor, şerpuirea lor şi microanervisme). Acuitatea vederii nu este afectată;

II – *retinopatie diabetică simplă*. Pe lângă modificările enumerate, sunt depistate hemoragii şi focare de opacifiere a retinei (exsudate moi şi dure) în jurul papilei nervului optic, pete galbene şi între arterele temporale superioară şi inferioară. Acuitatea vederii scade până la 0,7;

III – *retinopatie diabetică proliferativă*. Se caracterizează prin formarea vaselor noi, neovascularizare, penetrarea lor în corpul vitros şi modificări proliferative în ţesutul retinei cu formarea ţesutului fibros. Complicaţiile acestui stadiu sunt detaşarea retinei şi cecitatea.

Actualmente în majoritatea ţărilor lumii se foloseşte clasificarea modificărilor fundului ochiului propusă de *E. Kohner, M. Porta* (1989). Ea prevede următoarele stadii ale retinopatiei diabetice.

I. Nonproliferativă:

a) simplă (*background*):

- creşterea permeabilităţii capilare;
- microanevrisme;
- microhemoragii punctiforme;
- exsudate seroase („tari").

b) preproliferativă:
- vene dilatate;
- noduli vatoşi „moi" (în fulgi de bumbac);
- şunturi arterio-venoase;
- hemoragii retiniene întinse.

II. Proliferativă:
- neovascularizare (prepapilară, preretiniană);
- cicatrici retiniene;
- hemoragii în vitros;
- proliferari fibroase;
- decolarea retinei prin tracţiune.

Patologia extraoculară include afectarea pleoapelor (xantelasme, blefarite, halazion, ulcior), conjunctivei (acută şi cronică), de asemenea pareze ale muşchilor extraoculari cauzate de angiopatii de nervi oculomotori (perechile III, IV, VI de nervi cranieni).

Afectarea poate fi divizată în *nespecifică* (cataractă senilă, distrofia irisului, uveită anterioară, glaucom primar) şi *specifică* (retinopatie diabetică şi cataractă diabetică). Cataracta se întâlneşte chiar şi la tineri.

Modificările aparatului urogenital

Nefropatia diabetică face parte din microangiopatia diabetică.Ca terminologie se foloseşte frecvent glomeruloscleroza diabetică, termen sugerat de principalul proces histologic, descris de Kimmelstiel. Se deosebesc două varietăţi de bază ale afecţiunilor glomerulilor renali în DZ: nodulare şi difuze. Mai frecvent se observă leziunea difuză cu îngroşarea membranei bazale, mai mult sau mai puţin uniformă în tot rinichiul, în care glomeruloscleroza difuză (intercapilară) progresează destul de lent, rareori (şi destul de tîrziu) conducând la insuficienţă renală. Forma a doua, nodulară, se observă, de regulă, deja la începutul îmbolnăvirii de diabet (mai frecvent de tip I) şi progresează rapid, cu dezvoltarea microanevrismelor diabetice glomerulocapilare, situate la periferie sau în centrul glomerulului, stenozând sau obliterând complet lumenul capilarelor.

Clasificarea stadiilor nefropatiei diabetice, propusă de C. Mogensen, se bazează pe datele clinice şi de laborator şi este mai mult concepţională decât practică, dată fiind relevanţa clinică minoră (în primele trei stadii, greu de evaluat prin metodele clinice uzuale).

- *Stadiul I* este caracterizat prin hiperfuncţie renală (filtrat glomerular>150 ml /min/73m^2, hipertrofie renală – volum renal crescut, vizibil uneori ecografic) consecinţă a creşterii presiunii intraglomerulare şi a suprafeţei de filtrare în acest stadiu, eliminarea albuminei urinare este, de regulă, normală (mai puţin de 30 mg/zi). Ea poate totuşi creşte în anumite condiţii – test de efort, aport proteic crescut. Tulburările din acest stadiu sunt, de regulă, reversibile prin controlul metabolic.
- *Stadiul II*, denumit "silenţios", este caracterizat prin îngroşarea membranei bazale a capilarelor glomerulare şi expansiune mezangială. Pot fi observate hiperfiltrarea şi hipertrofia glomerulilor. În acest stadiu eliminarea urinară de albumină este şi ea normală în condiţii bazale, dar poate creşte în unele circumstanţe. Stadiul are potenţial de reversibilitate.
- *Stadiul III* sau "nevropatia diabetică incipientă", apare peste 7-15 ani după debutul DZ. Se caracterizează prin eliminarea de albumină urinară între 30 şi 780 mcg/min (microalbuminurie), asociată de cele mai multe ori cu un filtrat glomerular crescut (peste 140 ml/min). Tensiunea arterială este uneori crescută, cu valori moderate (sub 160/100 mm Hg), dar relativ constante. Îngroşarea membranei bazale şi expansiunea mezangială sunt mai importante.
- *Stadiul IV* sau "neuropatia diabetică patentă", este subîmpărţit în trei substadii: precoce, intermediar şi avansat. Stadiul precoce se caracterizează printr-o albuminurie >200 mcg/min (>500 mg/24h) cu o tendinţă de creştere continuă. Filtratul glomerular poate fi şi crescut (peste 130 ml/min), dar scade progresiv sub 100 ml/min (stadiul intermediar) sau sub 70 ml/min (stadiul avansat). Tensiunea este aproape constant crescută. Stadiul IV, intermediar şi avansat, este marcat de apariţia IRC, retenţia azotată iniţial este "fixă", apoi progresivă. Prezenţa retenţiei hidrosaline (edemele) nu este obligatorie.
- *Stadiul V*, de "insuficienţă renală în stadiul final" (uremic), se caracterizează prin scăderea extremă a filtratului glomerular (sub 10 ml/min/1,73m^2). Tensiunea arterială este constant crescută. Obstrucţia glomerulară este aproape totală. Eliminarea urinară de albumină poate scădea (ca urmare a distrucţiei nefronice). Stadiul de uremie.

Întrucât primele trei stadii ale acestei clasificări sunt preclinice, decurg fără tablou clinic, ele necesită investigaţii costisitoare. În multe clinici se foloseşte clasificarea mai simplă, care evidenţiază trei stadii:

Stadiul I – prenefrotic – clinic asimptomatic. Se depistează filtrat glomerular crescut, microalbuminurie, proteinurie tranzitorie, hipertensiune tranzitorie.

Stadiul II – nefrotic. Se caracterizează prin sindrom nefrotic urmat de proteinurie stabilă, hematurie, cilindrurie, edeme tranzitorii, scăderea filtratului glomerular, hipertensiune arterială, semne de IRC în stadiile I-II.

Stadiul III – nefrosclerotic. Este însoţit de edeme permanente, până la tensiune arterială crescută. Scade brusc funcţia de filtrare şi de concentrare a rinichilor. Hipoizostenurie. Creşte evident nivelul de uree, creatinină. Se accentuează anemia, hipoproteinemia. Scade glicemia, glucozuria, se micşorează necesitatea în insulină. Acest fenomen este determinat de:

- reducerea degradării insulinei în rinichi;
- hipoproteinemie – micşorarea fracţiei de insulină legată de proteine;
- ureea posedă acţiune hipoglicemică;
- scade activitatea hormonilor antiinsulinici.

Afectarea specifică a rinichilor se complică deseori cu procese inflamatorii. În urina acestor bolnavi se determină bacteriurie, care decurge asimptomatic sau cu tablou clinic de pielonefrită.

Caracterul septic al curbei de temperatură şi rezistenţa relativă la antibioticoterapie, indiferent de absenţa sindromului algic (neuropatie autonomă), indică, eventual, un abces sau un carbuncul renal.

Papilita necrotică tot poate fi determinată de pielonefrită. Des se asociază cistita, la care contribuie nu numai prezenţa glucozuriei (mediu pentru înmulţirea microbilor), dar şi neuropatia autonomă, care conduce la sindromul golirii incomplete a vezicii urinare.

Neuropatia diabetică

Prin neuropatie diabetică se înţelege afectarea sindromului nervos condiţionată de tulburările metabolice specifice acestei boli. Glucoza reprezintă singurul substrat al celulei nervoase. Pătrunderea intraneuronală a acestea este insulino-independentă. Cu alte cuvinte, hiperglicemia extracelulară va induce în mod automat o hiperglicemie (şi hiperosmolaritate) intraneuronală. În aceste condiţii, toate structurile nervoase periferice şi centrale, somatice şi vegetative, vor prezenta modificări morfofuncţionale de intensitate variabilă.

Tulburările metabolice proteice, glucidice, lipidice produc o serie de modificări electofiziologice (scăderea activității ATP-azei Na-K și a vitezei de conducere nervoasă), precum și leziuni histologice caracteristice ND: disjuncția axo-glială, atrofia axonală și demielinizarea segmentară. Dintre acestea glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale și funcționale, creșterea activității căii poliolice (în special, în celulele Schwann, a căror funcție principală constă în menținerea fluxurilor nutritive neuronale și asigurarea menținerii și regenerării tecii de mielină), joacă un rol esențial.

Neuropatia diabetică include afectarea:

- centrală: encefalopatia, mielopatia;
- periferică: polineuropatia distală simetrică senzitivă;
- polineuropatia vegetativă;
- neuropatia locală: mononevropatia, radiculopatia (autonomă), plexopatia, nevropatia nervilor cranieni.

În continuare sunt expuse cele două probleme majore din cadrul ND: polineuropatia și neuropatia autonomă.

Polineuropatia distală simetrică este predominant senzitivă.

Durerea. Pacientul compară durerea cu furnicături, senzații de arsură sau degerătură, curentare, înțepături, poate fi hiperestezie, senzație de arsură la nivelul picioarelor, care se instalează în cursul nopții și determină pacienții să arunce cuvertura, până la durerea propriu-zisă, cu senzația de strivire, sfredelire, dureri lancinante.

Semnele neurologice prezintă scăderea, absența reflexelor osteo-tendinoase, scăderea sensibilităților: dureroasă, vibratorie, termică, tactilă. Inițial semnele clinice sunt localizate la nivelul gleznei ("în șosetă") și au o evoluție centripetă, progresând către gambe, coapse și, mai rar, către regiunea abdominală. Membrele superioare sunt mult mai rar afectate. Aspectul pielei picioarelor este variabil, mai des pielea este uscată din cauza denervării glandelor sudoripare.

Categoria de pacienți cu ND hiposenzitivă prezintă cel mai mare risc pentru apariția leziunilor cutanate, pe care nu le constată decât vizual. Nefiind dureroase, ele deseori sunt neglijate de pacient timp de mai multe zile sau chiar săptămâni până când, din cauza suprainfecției, se prezintă la medic, uneori la o etapă ce nu poate fi tratată conservator.

Spectrul tulburărilor induse de alterarea *sistemului nervos vegetativ* este extrem de mare și se explică prin faptul că aproape toate structurile or-

ganismului uman au o inervaţie vegetativă, uneori predominant simpatică, alteori predominant parasimpatică.

- *Neuropatia cardiacă*. Cordul este supus influenţei vagale (bradicardizantă) şi simpatice (tahicardizantă).

Neuropatia cardiacă vegetativă incipientă se manifestă prin creşterea semnificativă a ritmului cardiac în cursul nopţii (perioadă în care tonusul vagal ar trebui să fie bine exprimat).

Absenţa durerii de tip anginos la pacienţii cu ischemie miocardică acută, sau chiar la cei cu infarct miocardic, este o constatare clasică. Aritmiile înregistrate la pacienţii diabetici sunt mai frecvente. Moartea subită (oprirea cardiacă), care survine în cursul somnului, a fost şi ea corelată cu nevropatia vegetativă.

Accidentele anestezice, înregistrate mai frecvent la pacienţii cu neuropatie severă, sunt atribuite parţial, neuropatiei cardiace. Ele pot apărea chiar la pacienţii supuşi unor intervenţii minore. Se ştie că unele anestezice (barbiturice) inhibă tonusul vegetativ, exercitând un efect negativ prin deprimarea centrilor respiratorii.

- *Neuropatia vasculară*. Trecerea în ortostatism este urmată de o scădere rapidă şi variabilă a TA, care tot aşa de rapid este compensată. Absenţa percepţiei hipoglicemiei şi a reacţiei adrenergice la scăderile glicemice sunt datorate neuropatiei vegetative. Se ştie, că reacţia de creştere a hormonilor de contrareglare la apariţia hipoglicemiei (în special a catecolaminelor, care intervin cel mai rapid, în primele 2-3 min) depinde de activarea căilor simpatice, ca urmare a stimulării centrilor hipotalamici de către scăderea glicemică. Alterarea nervilor simpatici ce inervează suprarenalele scade mult mobilizarea catecolaminelor pe această cale.
- *Tulburările de dinamică sexuală* se manifestă prin impotenţă la bărbaţi şi frigiditate la femei.
- *Neuropatia vezicală* determină atonie vezicală, cu disurie, micţiuni imperioase, arsuri uretrale, polikiurie, incontinenţă şi, foarte rar, retenţie acută de urină.
- *Neuropatia digestivă* include modificări în motilitatea esofagului (hipotonie, dischinezie), a stomacului (gastropareză), a intestinului ("diaree nocturnă"), a colonului (constipaţia cronică) sau a veziculei biliare (vezică hipotonă).

- *Neuropatia pupilară.* Dimensiunile pupilei sunt în totalitate controlate de fibrele vegetative. Dimensiunile pupilei sunt de regulă mai mici. Reacţiile de adaptare la lumină şi întuneric sunt diminuate.
- *Denervarea glandelor sudoripare* se manifestă în special la nivelul membrelor inferioare, sub forma pielei uscate, care devine susceptibilă la tulburări trofice. Uneori se înregistreză o transpiraţie excesivă. Transpiraţiile postprandiale, "gustative", apar după administrarea unor produse alimentare (caşcaval, oţet, mirodenii). Temperatura cutanată poate prezenta variaţii care exprimă alterarea tonusului vasomotor.

Prelegerea 14

DIABETUL ZAHARAT (IV). TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Întrucât în prezent diabetul zaharat nu poate fi vindecat, obiectivul principal al oricărui tratament este menținerea parametrilor biochimici, specific alterați în diabet, cât mai aproape de normal, adică de a compensa maxim posibil dereglările metabolice în vederea realizării prevenției secundare. Cei mai accesibili indici de apreciere a compensării bolii la moment sunt glicemia pe nemâncate, glicemia postprandială şi glucozuria.

Hemoglobina glicozilată (glicată) – HbA_{1c} reprezintă o memorie biologică cumulativă pe termen lung a tuturor hiperglicemiilor în timpul duratei de viață a globulului roşu. În practică, nivelul HbA_{1c} reflectă fidel echilibrul glicemic total din ultimele 2-3 luni care au precedat dozarea (valoarea normală 4–6 %). Determinarea sa se face complementar celei a glicemiei fiecare 3 sau 6 luni, pentru că ea prezintă o informație integră a variațiilor din cursul acestei perioade.

De 2 ori pe an se face controlul metabolic al diabeticilor care cuprinde dozarea lipidelor, a ureei şi creatininei plasmatice.

Tabelul 2

Valorile indicilor biochimici studiați la bolnavii cu diabet zaharat

Indicii biochimici	Diabet zaharat de tip I		Diabet zaharat de tip II	
	Ideal	Limită	Ideal	Limită
Glicemia pe nemâncate / preprandială (mmol/l)	≤ 6,0	6,1 – 6,5	≤ 5,5	5,6 – 6,5
Glicemia postprandială mmol/l (la 2 ore după mese)	≤ 8,0	6,8 – 9,0	≤ 7,5	7,6 – 9,0
Glucozuria nictemerală (în 24 ore)	Aglucozurie	<5% din valoarea glucidică a regimului alimentar	Aglucozurie	Aglucozurie

Continuare

HbA_{1c}(%)	< 6,5	6,5 – 7,5	≤ 6	< 6,5
Colesterol seric total (mmol/l)	< 5,2	5,2- 6,5	< 4,8	4,8 – 6,0
Trigliceridele *a jeun* (mmol/l)	<1,7	1,7- 2,2	<1,7	1,7- 2,2
IMC (kg/m²)				
Bărbaţi	<25,4	25 -27	<25,4	25 -27
Femei	<24,0	24 -26	<24,0	24 -26

La trei categorii de bolnavi cu diabet zaharat nu ne vom strădui să compensăm ideal dereglările metabolice. Aceştia sunt diabeticii cu:

1. Boala ischemică a cordului.
2. Evoluţie labilă a diabetului zaharat.
3. Bolnavii care fac hipoglicemii fără preaviz, adică fără semne premonitorii şi, deci, nu le pot combate.

Criteriile unui bun echilibru la aceşti bolnavi vor fi:

- Glicemia a jeun 7,8 – 8,25 mmol/l.
- Oscilaţiile glicemiei pe parcursul zilei până la 10 – 11mmol/l.
- Glucozuria aproximativ de 1 –2%.
- HbA_{1c} 7,5 –8,0%.

Bolnavul diabetic trebuie să aibă un stil de viaţă echilibrat. Aceasta înseamnă alimentaţie sanogenă, practicarea zilnică a exerciţiului fizic, consum minim de alcool şi excluderea fumatului.

Echilibrul perfect şi permanent al diabetului zaharat ameliorează gravitatea diabetului şi se soldează cu normalizarea sau ameliorarea dereglărilor metabolismului lipidic, proteic şi hidrosalin şi, deci, opreşte evoluţia diverselor complicaţii ale diabetului zaharat, şi chiar le face să involueze sau să dispară.

Pentru a compensa diabetul zaharat, se folosesc următoarele metode de bază:

1. Dieta ca singur element terapeutic.
2. Dieta asociată cu preparatele hipoglicemiante perorale.
3. Dieta asociată cu insulinoterapie.
4. Dieta asociată cu insulinoterapie şi cu hipoglicemiante orale.

Dieta este elementul terapeutic cel mai constant al DZ. Ea este indispensabilă tuturor formelor de boală şi reprezintă la unii pacienţi singurul element terapeutic

Dieta ca singur element terapeutic al diabetului zaharat

Indicaţii:

- DZ latent (scăderea toleranţei la glucoză).
- DZ de tip II, forma uşoară.

Contraindicaţii:

- Deficit de masă corporală.
- Munca fizică grea.
- Infecţii intercurente.
- Boli asociate.
- Intervenţii chirurgicale.
- Sarcină.
- Hiperglicemii considerabile.
- Cetoacidoză.

Principiul de bază al regimului alimentar al unui bolnav diabetic constă în apropierea maximă de normele fiziologice ale alimentării omului sănătos. Dieta trebuie individualizată în funcţie de vârstă, sex, activitate fizică, preferinţe alimentare, precum şi de caracteristicile biologice ale diabeticului (prezenţa sau lipsa obezităţii, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, afectării renale sau a altor tulburări ce necesită o ajustare dieto-terapeutică precisă).

Raţia alimentară trebuie să fie acordată cu nevoile ideale ale organismului, dar nu cu cele reale. Pentru evaluarea valorilor masei ideale (MI) recomandăm formula:

MI = [T (înălţimea în cm) – 100)] -10% pentru bărbaţi;

MI = [T (înălţimea în cm) – 100)] -15% pentru femei.

Aşadar, se prescriu regimuri care includ:

- 20 – 25 kcal/ kg corp/ zi pentru persoane în repaus la pat;
- 25 –30 kcal/ kg corp/ zi pentru activităţi fizice uşoare;
- 30 – 35 kcal/ kg corp/ zi pentru activităţi fizice medii sau intelectuale;
- 35 – 40 kcal/ kg corp/ zi pentru activităţi fizice mari.

Activităţile fizice majore, care necesită cheltuieli energetice mai mari de 40 kcal/ kg corp/ zi, nu sunt recomandate pacientului diabetic.

Valoarea energetică a raţiei alimentare se calculează înmulţind necesitatea energetică corespunzătoare modului de activitate la masa corporală "ideală" a bolnavului.

Întrucât obezitatea este unul din principalii factori patogenici în DZ de tip II, diabeticii obezi trebuie să slăbească. S-a constatat că normalizarea masei corporale restabileşte sensibilitatea pentru insulină, micşorează concentraţia insulinei imunoreactive în sânge, micşorează glicemia, lipidemia şi uneori normalizează toleranţa la glucoză. În practică se recomandă o reducere de 500 kcal/zi în raport cu aportul caloric teoretic sau un regim de 1500 kcal la femeie şi 1500-2000 kcal/zi la bărbat.

Al doilea principiu fundamental al raţiei alimentare a diabeticului este de a respecta raportul fiziologic al glucidelor, proteinelor şi lipidelor. Raţia alimentară trebuie să fie acoperită de glucide 50-60%, proteine 12 – 15% şi lipide 25 – 30%.

Recomandări dietetice pentru bolnavii diabetici

1. Calorii: dieta normocalorică la normoponderali, hipocalorică la supraponderali şi hipercalorică la subponderali.

2. Glucide: 50 – 60% din aportul caloric, evitându-se glucidele simple cu absorbţie rapidă şi produsele rafinate (zahărul şi derivatele lui), care pot constitui doar 5-10% din aportul energetic numai în tipul 1de DZ bine echilibrat.

3. Proteine: 12-15% din aportul caloric cu reducere în insuficienţa renală (0,8 g/kg corp/zi).

4. Lipide: 25-30% din calorii, din care 1/3 animale şi 2/3 vegetale. Aportul de colesterol mai mic de 300 mg/ zi.

5. Fibre alimentare: 30-40 g fibre/ zi.

6. Alcoolul: evitat la pacienţii obezi, cei cu hipertensiune şi/sau cu hipertrigliceridemie.

7. Sare: sub 7 g/zi, iar la hipertensivi < 3 g NaCl/zi.

8. Edulcorantele: sunt permise, cele calorice intră în calculul caloric.

9. Fumatul este interzis.

Aportul glucidic (50-60% din aportul energetic total). Se exclud din regimul diabeticului produsele ce conţin glucide uşor asimilabile (mono- şi dizaharidele) – zahărul, bomboanele, tortele, copturile, îngheţata, mierea

de albine, strugurii, prăjiturile, halvaua, bananele, băuturile dulci, crupa de griş – fiindcă se absorb din intestin şi determină o creştere exagerată a hiperglicemiei ce surmenează pancreasul endocrin şi duc la dezechilibrarea diabetului. Se va da preferinţă glucidelor macromoleculare ce se descompun lent până la monozaharide. Astfel se asigură o absorbţie treptată a glucidelor. Aceste produse sunt: pâinea neagră şi intermediară, cartofii, crupa de hrişcă, ovăz, mei.

Pentru a uşura calculul necesarului de glucide din raţia alimentară, se foloseşte "unitatea de pâine" – cantitatea de produs în care se conţin 12 g de glucide =50 kcal. Jenkins şi col. au demonstrat că efectul hiperglicemiant al diferitor hidraţi de carbon administraţi în cantităţi egale este foarte diferit. Noţiunea de *indice glicemic* exprimă efectul hiperglicemiant total al unui aliment exprimat în procente comparativ cu cel înregistrat după o cantitate izoglucidică de glucoză sau de pâine albă şi considerată 100%. Convenţional, alimentele se grupează în 3 categorii:

1. Alimente cu un conţinut glucidic mare (70-100%), interzise diabeticului (zahăr, miere, biscuiţi, prăjituri, smochine, stafide, curmale uscate, dulceţuri, prune şi pere uscate, gem de prune, marmeladă, lapte condensat).

2. Alimente cu un conţinut glucidic mediu (50-70%), permise limitat diabeticului (pâine intermediară şi neagră, cartofi, orez fiert, crupa de ovăz, de hrişcă, paste făinoase, fasole şi mazăre boabe, fructe proaspete).

3. Alimente cu un conţinut glucidic mic, permise diabeticului (morcovi, ţelină, sfeclă, ceapă uscată, usturoi, roşii, ardei, varză, vinete, praz, lapte degresat şi derivate, carne, peşte şi derivatele lor).

Bolnavilor, ce nu se pot lipsi de dulciuri, li se recomandă edulcorantele naturale (xilitol, sorbitol, fructoza) sau sintetice (zaharină, aspartam, ciclamat).

Edulcorantele naturale posedă valoare energetică, deci trebuie incluse în calculul energetic şi sunt termostabile. Se administrează în cantităţi limitate (20 – 30 gr pe zi) pentru a preveni diareea osmotică. Fructoza în exces poate duce la creşterea concentraţiei de acid lactic în sânge, a lipoproteidelor cu densitate mică şi, deci, accelerează evoluţia aterosclerozei.

Edulcorantele sintetice conferă alimentaţiei o savoare suficientă fără un aport caloric, sunt termolabile. Toxicitatea lor este nulă la dozele recomandate.

Aportului proteic îi corespund 12-15% din aportul caloric total. Proteine cu valoare biologică înaltă se găsesc în carne, peşte, lapte şi derivate, în ouă. Restricția proteică este indicată bolnavilor cu neuropatie diabetică instalată.

Aportul lipidic recomandat constituie 25-30% din aportul caloric total. Acizii graşi saturați (fără legături duble), care cresc nivelul LDL-colesterolului, nu trebuie să depăşească 10% din aportul total. Ei sunt prezenți, în principal, în carnea grasă, unt, brânzeturi şi ouă care sunt de asemenea şi o sursă importantă de colesterol. Acizii graşi polinesaturați (cu mai multe legături duble) de origine vegetală, reduc nivelul colesterolului total, dar micşorează nivelul HDL-colesterolului şi cresc oxidabilitatea LDL. De aceea se recomandă limitarea lor până la 10% din aportul caloric. Acizii graşi mononesaturați, conținuți în special în uleiul de măsline, cresc nivelul HDL-colesterolului fără a influența LDL. Este logic ca ei să reprezinte 10-20% din aportul caloric.

Rația diabeticului trebuie să conțină neapărat fibre alimentare insolubile (celuloză, hemiceluloză şi lignină) şi hidrosolubile (pectine, gume şi mucilagii). Fibrele alimentare au următoarele proprietăți: întârzie golirea gastrică, scad hormonii intestinali, formează [illegible] [illegible] care "sechestrează" glucoza, inhibă digestia carbohidraților complex[illegible] formează lanțuri scurte de acizi graşi în colon, cresc insulinosensibilitatea, accelerează tranzitul intestinal şi, deci, micşorează hiperglicemia postabsorbtivă, nivelul colesterolului şi beta lipoproteidelor în sânge. În fibre dietetice sunt bogate legumele (varza, morcovul, sfecla), tărâța, cerealele, coacăza, zmeura şi fructele uscate. Este recomandat un consum de peste 30 g fibre/ zi.

Alcoolul. Ingestia de alcool în doze moderate nu are efect asupra glicemiei. El este acceptat la diabetici cu condiția de a fi inclus în bilanțul caloric, deoarece fiecare pahar de băutură alcoolică aduce100-200 cal. Alcoolul, în afara meselor, în doze mari favorizează hipoglicemii severe la diabeticii tratați cu insulină şi/sau sulfonilureice. Cei mai afectați sunt bolnavii cu maladii cronice de ficat, care au o rezervă mică de glicogen. Alcoolul este contraindicat în cazul activității fizice şi este limitat în caz de hipertrigliceridemii.

Fitoterapia cu plante medicinale care micşorează glicemia, unele prin alcalinizarea mediilor şi ameliorarea metabolismului glucozei, altele conțin insulină care favorizează glicoliza. Se folosesc frunzele şi pomuşoarele de afin, frunzele de laur, frunzele de nuc, de agud, tecile de fasole, ovăzul.

Hipoglicemiantele orale

În 1942 *Lubatier* a pus în valoare acţiunea hipoglicemiantă a derivaţilor de sulfaniluree, care au fost introduşi în practică în 1950.

Tabelul 3

Mecanismul de acţiune al derivaţilor de sulfaniluree

Acţiune pancreatică	Acţiune extrapancreatică
Stimulează secreţia de insulină de către celulele β ale insulelor Langherhans	Cresc sensibilitatea celulelor periferice (în special a celor musculare) la acţiunea insulinei
Exercită acţiune trofică şi regeneratoare asupra celulelor β-pancreatice	Inhibă gliconeogeneza hepatică
Inhibă celulele α insulare	Eliberează insulina circulantă de legătura proteică
Cresc sensibilitatea celulelor β insulare la hiperglicemie	Inhibă lipoliza şi potenţează lipogeneza în prezenţa insulinei
	Inhibă insulinaza hepatică

Efectele secundare:
- hipoglicemii prin hiperinsulinemie;
- erupţii cutanate;
- fenomene dispeptice;
- creştere ponderală;
- accidente hepatice;
- modificări hematologice – leucopenii, agranulocitoză;
- acţiune teratogenă;
- efect antabuzic.

Tabelul 4

Interferenţele medicamentoase ale derivaţiilor de sulfoniluree

Amplifică acţiunea hipoglicemiantă:	Atenuiază acţiunea hipoglicemiantă:
• salicilaţii • anticoagulantele cumarinice • fibraţii • fenilbutazona • tuberculostaticele • sulfanilamidele antimicrobiene prolongate	• diureticele tiazidice, furosemidul • estrogenii • glucagonul • L-tiroxina • glucocorticoizii • acidul nicotinic • diazoxidul

Indicații

1. Diabetul de tip II forma medie și gravă.
2. Diabetul zaharat de tip II formă ușoară, când nu se reușește compensarea numai prin dietă și exercițiu fizic.
3. Diabetul zaharat de tip I insulinorezistent în asociere cu insulina.

Contraindicații

1. Cetoacidoză, precomă și comă hiperglicemică.
2. Sarcină, perioada de lactație.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice.
5. Leucopenie, trombocitopenie de orice origine.
6. Hepatopatii și neuropatii severe.
7. Ulcerul gastric și duodenal în acutizare.
8. Gangrenă diabetică și alte afecțiuni purulente.

Deosebim preparate hipoglicemiante perorale de generația I și II (după anul 1968).

Tabelul 5

Caracteristica clinico-farmacologică a derivaților sulfonilureei de generația I

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	Forma de livrare	Debutul acțiunii	Acțiune maximă	Durata de acțiune	Doza maximă (g/24 ore)	Nr. de administrări
Tolbutamidă	Butamid Rastinon Orabet	Tab. 0,25 gr, 0,5 gr	1 oră	3-4 ore	10-12 ore	2,0	2 ori / zi
Carbutamidă	Bucarban Oranil Nadizan	Tab. 0,5 gr	0,5-1 oră	5-6 ore	10-12 ore	2,0	2 ori / zi
Clorpropamid	Diabizene	Tab. 0,1 gr 0,25 gr	2 ore	4-6 ore	24-60 ore	0,5	1 dată / zi

Tabelul 6

Caracteristica clinico-farmacologică a derivaţilor sulfonilureei de generaţia II

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	Forma de livrare	Debutul acţiunii	Acţiune maximă	Durata de acţiune	Doza maximă (g/24 ore)
Glibenclamida	Daonil Euglucon Maninil, * Glinil, Betanazi	Tab. 5 mg	40 min	2-6 ore	12-16 ore	15-20 mg în 2 prize
Gliclazida**	Diamicron Predian, Diabeton	Tab. 80 mg	40-60 min	2-6 ore	12-14 ore	320 mg în 2 prize
Glipizida	Minidiab Glucotrol XL	Tab.5 mg Tab. 5-10 mg	30 min	1,5-3 ore	12-14 ore	15-20 mg în 2 prize
Gliquidona	Glurenom	Tab. 30 mg	40 min	1,5-2 ore	6-8 ore	90-120 mg în 2-3 prize
Glimepirida	Amaryl	Tab. 3 mg	30 min	2-3 ore	16-24 ore	6 mg 1 dată pe zi

* Maninilul se eliberează şi sub formă micronizată în pastile a câte 1,75 mg şi 3,5 mg.

** Gliclazida, pe lângă efectul hipoglicemiant, posedă şi efect angioprotector prin micşorarea agregării plachetare şi eritrocitare.

Sulfonilureicele sunt metabolizate în ficat, dar sunt excretate, de regulă, pe cale urinară. Face excepţie *gliquidona* care se elimină 95% pe cale biliară şi numai 5% pe cale renală, ceea ce permite administrarea ei la bolnavii cu DZ de tip II şi leziuni renale. Se administrează cu 15-30 min înaintea meselor. În caz de toleranţă digestivă scăzută, vor fi administrate în timpul meselor. La început se prescrie o doză mică de sulfonilureice din generaţia a doua şi se creşte progresiv timp de 5-7 zile sub controlul profilului glicemic până la doza necesară pentru compensarea DZ.

Repaglinida este un derivat al acidului benzoic cu durată scurtă de acţiune. Preparatul *Novo-Norm* s-a dovedit a fi un agent insulinotrop eficient în combaterea hiperglicemiilor posprandiale.

Biguanidele sunt derivaţi de guanidină. Au fost introduse în terapia diabetului zaharat de Pomeranţ şi Krall în 1957.

Mecanismul de acțiune al biguanidelor

1. Sporesc captarea glucozei de către mușchi.
2. Inhibă gluconeogeneza hepatică.
3. Micșorează absorbția intestinală a glucozei, aminoacizilor, acizilor biliari și a vit.B_{12}.
4. Inhibă lipogeneza și sporesc lipoliza.
5. Reduc apetitul.
6. Sporesc glicoliza anaerobă și producerea lactatului și piruvatului cu creșterea coeficientului lactat/piruvat.
7. Activează fibrinoliza.

Efecte secundare

- lactacidoză;
- fenomene dispeptice (greață, vărsături, disconfort în regiunea abdominală, diaree, gust metalic în gură);
- erupții cutanate;
- pierdere ponderală;
- anemie prin deficit de vit.B_{12};
- acutizarea polineuropatiei diabetice.

Indicații

1. Diabetul zaharat de tip II la obezi.
2. Diabetul zaharat de tip II la normoponderali în combinație cu sulfanilureicele când monoterapia nu asigură compensarea.
3. În diabetul de tip 1 insulinorezistent în combinație cu insulina.

Contraindicații

1. Cetoacidoză, precomă și come diabetice.
2. Sarcină, perioada de lactație.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice.
5. Hepatopatii și neuropatii severe.
6. Gangrenă diabetică și alte afecțiuni purulente.
7. Afecțiunile cronice care evoluează cu hipoxie.
8. Polineuropatia diabetică.
9. Deficitul de masă corporală.
10. Etilismul.

În prezent se folosesc următoarele preparate:

1. Butilbiguanide (*adebit, silubin, buformin*).
2. Dimetilbiguanide (*glucofag, metformin, siofor*).

Tabelul 7

Caracteristica clinico-farmacologică a biguanidelor

Denumirea		Doza pe pastilă în mg	Doza maximă în 24 ore	Durata de acțiune
internațională	comercială			
Buformin	Silubin-retard Adebit Glibutid	100 50 50	300 mg în 2 prize 300 mg în 3 prize	10-12 ore 6-8 ore 6-8 ore
Metformin	Glucofag Siofor	250, 500 250, 500	3,0 g în 3 prize	6-8 ore
Metformin retard		850	3,0 g în 2 prize	10-12 ore

Biguanidele pot fi folosite ca monoterapie la diabeticii de tip II obezi după eşecul regimului igieno-dietetic, sau în asociere cu sulfonilureicele sau cu insulina. În monoterapie riscul de hipoglicemie este nul.

Combinația sulfamide – hipoglicemiante-biguanide asociază două medicamente: unul insulino-stimulant şi altul insulino-sensibilizant. Această strategie, cu o atentă monitorizare glicemică şi în asociere cu măsurile igieno-dietetice, permite adesea de a întârzia cu mult (a evita) insulinoterapia. Terapia asociată apare ca ceva firesc după 4-5 ani de monoterapie. Medicamentul inițial se va păstra în doze maxime, iar cel nou se va administra cu doze mici, crescute ulterior în trepte.

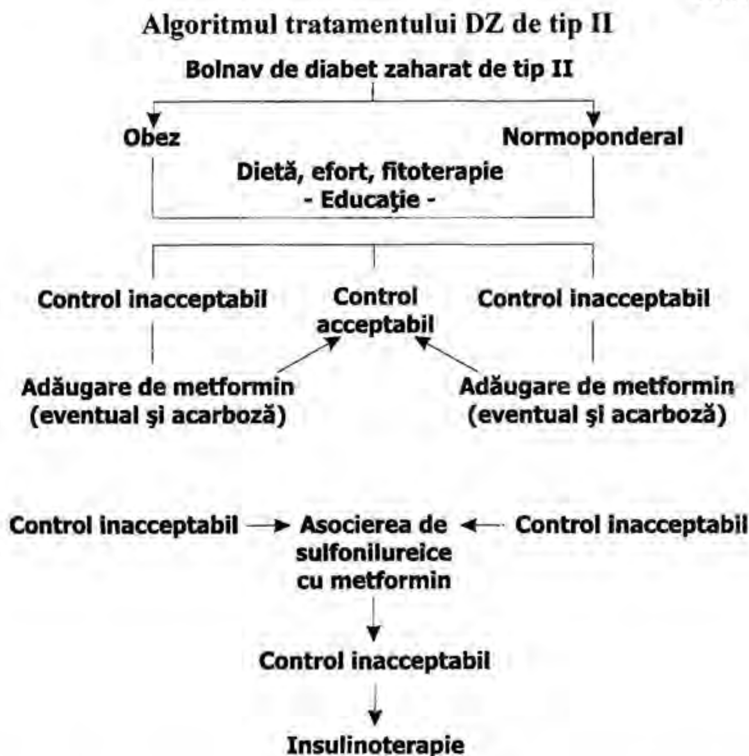
Inhibitorii de alfa-glucozidază

Inhibitorii de α-glucozidază intestinală (*acarboza, glucobai*) sunt de utilizare recentă. Majoritatea glucidelor alimentare, constituite din oligo- şi polizaharide, înainte de a fi absorbite, suportă acțiunea glucozidazelor conținute în salivă, în sucul pancreatic şi în vilozitățile intestinale pentru a forma monozaharide absorbabile. Acarboza, un tetrapolizaharid de origine microbiană, inhibă prin competiție enzimele din clasa α-glucozidazei (amilaza şi maltaza intestinală). Ingestia de acarboză înainte de masă (50-100 mg) întârzie digestia şi absorbția glucidelor, prevenind creşterile glicemice excesive postprandiale. Acest preparat nu stimulează secreția de insulină, nu micşorează insulinorezistența şi, ca urmare, nu poate influența hiperglicemiile matinale a jeun. Ea poate fi folosită numai în asociere cu dieta, cu fitoterapia sau cu tratamentul oral clasic, poate fi utilă şi la pacienții insulinotratați. Costul său destul de mare îi limitează însă cu mult utilizarea.

Dintre efectele secundare ale inhibitorilor de α-glucozidază menţionăm: balonarea abdominală şi diareea, creşterea transaminazelelor, scăderea Fe seric.

Schema 2

Algoritmul tratamentului DZ de tip II



Eşecul secundar al antidiabeticelor orale este definit printr-o glicemie cronică, superioară obiectivelor fixate, la un pacient tratat cu o dietă bine urmărită, combinată cu biguanide sau sulfanilamide utilizate la doza maximă şi în afara oricărui factor intercurent care ar favoriza o decompensare a diabetului. Acest eşec este cauzat de epuizarea progresivă a secreţiei de insulină de către celulele β în evoluţia diabetului de tip II. Acest pacient necesită administrarea de insulină. Întârzierea introducerii insulinoterapiei scurtează supravieţuirea acestor pacienţi cu circa 4 ani.

Tratamentul insulinic

Indicații absolute pentru insulinoterapie:

1. Diabetul zaharat de tip I.
2. Cetoacidoză, precomă și comă diabetică, lactacidozică, hiperosmolară.
3. Decompensarea severă a diabetului zaharat cu hiperglicemie și glucozurie considerabilă.
4. Deficit ponderal considerabil al pacientului.
5. Diabet de tip II la care a eșuat tratamentul cu dietă și hipoglicemiante perorale sau există contraindicații pentru administrarea lor.
6. Hepatopatii și neuropatii severe.
7. Diabet zaharat asociat cu procese purulente sau afecțiuni asociate.
8. Sarcină și perioada de lactație.
9. Leziuni cutanate grave (furunculoză, carbuncul, necrobioză, ulcere trofice).
10. Intervenții chirurgicale mari.
11. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice, traumatismul.

După descoperirea insulinei (1921) de către Păulescu și introducerea ei în clinică (1922) de către *Collip*, *Banting*, *MacLeod* și *Best*, principalele progrese în acest domeniu au fost:

- producția pe scară largă a insulinei cristaline (1930);
- obținerea insulinelor cu acțiune prelungită (1930-1950);
- producerea insulinelor înalt purificate, numite insuline monopeak și monocomponente (1970);
- producerea insulinelor umane (1980) obținute prin biotehnologie (transformarea insulinei de porc în insulină umană prin înlocuirea enzimatică a aminoacidului alanină cu treonină în poziția 30 a lanțului B) sau prin inginerie genetică (introducerea genei insulinei în molecula de ADN a bacteriei Escherichia coli și obținerea unor cantități practic nelimitate de insulină);
- în ultimii ani este organizată producerea pe cale semisintetică a "analogilor insulinici", denumiți și "lispro", cu o resorbție subcutanată accelerată, un efect mai rapid și o durată de acțiune redusă ("insuline ultra-rapide");

Producerea unor forme insulinice pentru administrare digestivă, nazală sau bronșică nu reprezintă încă un progres terapeutic semnificativ.

Preparatele insulinice

- *Insulinele convenționale* sunt preparatele obținute din pancreasul de porc (diferă de insulina umană printr-un singur aminoacid) sau de bovine (diferă de insulina umană prin 3 aminoacizi). Aceste insuline sunt incomplet purificate, motiv pentru care sunt antigenice și pot cauza alergii localizate sau generalizate, lipodistrofii și insulinorezistență.
- *Insulinele monocomponent (MC)* au aceeași sursă cu cele convenționale, dar se obțin printr-un proces de înaltă purificare cromatografică, evitându-se apariția anticorpilor antiinsulinici și a reacțiilor locale.
- *Insulinele umane (HM)* au structură identică cu cea a moleculei hormonului secretat de celulele β-pancreatice ale omului și sunt obținute fie semisintetic din insulina de porc, fie prin inginerie genetică.

Prezentarea. Insulinele sunt produse în flacoane de 10 ml, într-o concentrație de 40 U/ml sau 100 U/ml. Există și flacoane cu concentrația de 500 U/ml, folosite în cazuri de rezistență la insulină.

Insulinele umane mai sunt livrate în *cartușe* de 1,5 sau 3,0 ml, conținând 100 U/ml

Farmacodinamia insulinelor permite împărțirea diferitelor preparate insulinice în 3 mari categorii: cu acțiune *rapidă,* cu acțiune *medie* sau *intermediară* și cu acțiune *prelungită* sau *lentă.* Întrucât în fiecare an apar preparate insulinice noi, înainte de ale prescrie medicul trebuie să le cunoască detaliat.

Tabelul 8

Caracteristica clinico-farmacologică a insulinelor cu acțiune rapidă

Denumirea preparatelor, firma producătoare	Concentrația, volumul flaconului	Instalarea acțiunii		
		Debut	Maximă	Durata
Suinsulin (Rusia)	40 U/ml, 5 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Monosuinsulin (Rusia)	40 U/ml, 5 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Actrapid MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Actrapid HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	15 - 20 min	2-3 ore	6 - 7 ore
Iletin R (Eli Lilly)	40 U/ml, 5 ml	20 - 30 min	2-4 ore	5 - 8 ore
Humulin R (Eli Lilly)	40, 100 U/ml, 10 ml	15 - 20 min	2-3 ore	6 - 7 ore

Insulinele cu acțiune rapidă se prezintă sub formă de soluții limpezi. Se pot administra subcutanat, intramuscular și sunt singurele care pot fi utilizate intravenos.

Indicații

1. Diabet zaharat de tip I primar depistat.
2. Cetoacidoză, precomă și comă diabetică, lactacidozică, hiperosmolară.
3. Intervenții chirurgicale mari.
4. Naştere (travaliul).
5. Procese purulente.
6. Decompensare severă a diabetului zaharat.
7. Alergie la insulinele cu acțiune prelungită.
8. În insulinoterapia convențională sau intensificată.

O problemă dificilă este calcularea dozelor de insulină în diabetul de tip I primar depistat. În lipsa cetoacidozei, doza de insulină necesară pentru echilibrul acestei forme de diabet este de aproximativ 0,5 U la 1 kg/ masă corporală ideală în 24 ore. Cu timpul, necesitatea în insulină crește ajungând la 0,7-0,8 U/kg/zi, iar în cetoacidoză la 1 U/kg/zi și mai mult.

Doza pentru 24 ore astfel calculată este repartizată în 4 prize: dimineața înainte de dejun (la ora 8.00), înainte de prânz (ora 14.00), înainte de cină (ora 19.00-20.00), înainte de somn (la orele 23.00 – 24.00). Raportul dintre ele trebuie să fie aproximativ de 3,5:2,5:3:1.

Dozele inițiale de insulină pot fi calculate preliminar, reieșind din nivelul de glucoză în sânge. *P. Forsham* la o glicemie mai mare de 8,25 mmol/l recomandă administrarea de 0,28 mmol/l 1 U de insulină rapidă la o priză fiecare 6-8ore.

Corecția de mai departe a dozelor se face sub controlul profilului glicemic și glucozuric. Sângele trebuie recoltat, de obicei, înainte de fiecare administrare a insulinei. Profilul glucozuric se determină în porțiile de urină ce se elimină pe durata cât acționează fiecare injecție de insulină. În funcție de concentrația zahărului în porțiile de urină, se mărește respectiv doza precedentă de insulină, reieșind din considerentele că 1 U insulină administrată subcutanat asigură asimilarea a 4 – 5 g zahăr din urină. Așadar, doza de insulină va fi corijată treptat până la obținerea normoglicemiei și aglucozuriei.

Repartizarea meselor în tratamentul cu insulină rapidă se face în funcție de curba de acțiune a insulinei și numărul de injectări. Administrarea produselor alimentare se efectuează după 10-15 min de la injectarea insulinei și la timpul maxim de acțiune a insulinei, adică peste 2 -3 ore după fiecare injecție: mic dejun, gustare (ora 10 -11), prânz, gustare (ora 16 –17), cină,

gustare (la culcare), repartiţia hidraţilor de carbon pe mese fiind câte 10% la fiecare gustare, 20% mic dejun, 30% prânz şi 20% cină.

După compensarea bolnavului cu insulină cu acţiune rapidă, se va trece la insulină cu acţiune de durată intermediară.

Tabelul 9

Preparate de insulină cu acţiune de durată intermediară, lungă şi amestecuri

Denumirea preparatelor, firma producătoare	Concentraţia, volumul flaconului	Instalarea acţiunii		
		Debut	Maximă	Durata
Insuline intermediare				
Semilente MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	60 - 90 min.	5 - 8 ore	12 - 16 ore
Monotard MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	60 - 120 min.	7 - 15 ore	18 - 22 ore
Monotard HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	7 - 15 ore	18 - 22 ore
Protofan MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10ml	60 - 90 min.	4 - 12 ore	22 - 24 ore
Ptotofan HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	4 - 12 ore	18 - 24 ore
Iletin NPH (Eli Lilly)	40 U/ml, 10 ml	60 - 120 min.	8 - 16 ore	18 - 24 ore
Humulin N (Eli Lilly)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	6 - 12 ore	18 - 24 ore
Insuline cu acţiune lungă				
Ultratard (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	4 - 6 ore	8 - 24 ore	28 - 36 ore
Ultralente (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	4 - 6 ore	8 - 24 ore	28 - 36 ore
Amestecuri*				
Mixtard HM$_{1-5}$ (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	30 min.	2 - 8 ore	24 ore
Humulin–M$_{1-5}$ (Eli Lilly)	40 U/ml, 10 ml	30 min.	1 - 9 ore	14 - 18 ore

*Există 5 tipuri de amestecuri de insuline *rapide* şi *lente* în proporţii de:
10%/90%; 20%/80%; 30%/70%; 40%/60%; 50%/50%.

Insulinele cu acţiune prelungită, care deşi reduc numărul de înţepături pe zi, prezintă şi un dezavantaj. Acţiunea insulinei slăbeşte cu timpul, astfel încât pacienţii rămân mult în carenţă relativă de insulină, iar mesele reuşesc să decompenseze diabetul. Ca urmare, complicaţiile diabetului zaharat au devenit mai frecvente. Din aceste considerente, în ultimul timp insulinele cu acţiune intermediară şi lungă se utilizează în asociere cu insulinele rapide în aşa-numitul ***tratament convenţional.***

La transferarea bolnavului de la tratamentul cu insulină rapidă la cel cu insuline cu acţiune prelungită, doza sumară de insulină se micşorează cu 20 %. 1/3 din necesarul de insulină pentru 24 ore se acoperă cu insulină rapidă şi 2/3 – cu preparate cu acţiune prelungită. Circa 60-70% din doza insulinei pentru 24 ore se administrează dimineaţa şi 40-30% în

cursul serii. Proporţia rapidă-intermediară este dimineaţa de 1/2 şi seara de 1/1. Dozele se modifică de către medic în funcţie de nivelul glicemiei şi glucozuriei.

Unele scheme de combinare a diferitelor preparate de insulină:

1. Insulină Mixtard$_3$ sau insulină rapidă împreună cu insulină intermediară de 2 ori în zi. 2/3 din doza pentru 24 ore se administrează dimineaţa, înainte de micul dejun, şi 1/3 seara, înainte de cină. Proporţia rapidă-intermediară atât dimineaţa cât şi seara este de 1/2.
2. Insulină rapidă cu 30 min înaintea micului dejun şi prânzului, insulină Mixtard$_3$ înainte de cină.
3. Insulină rapidă cu 30 min înaintea micului dejun, prânzului şi cinei, insulină intemediară înainte de somn (ora 22.00).
4. Insulina ultralentă dimineaţa sau seara, plus insulină cu acţiune rapidă înaintea fiecărei mese.

Insulinoterapie intensificată

Insulinoterapia intensificată este preferabilă în diabetul de tip I şi în eşecul tratamentului convenţional. Doza totală de insulină este cuprinsă între 0,6-0,9 U/kgcorp/zi.

În prezent a fost elaborată schemă "bazal-prandial" ("bazal-bolus") care tinde să mimeze insulinosecreţia fiziologică. Se impune injectarea unei insuline retard (intermediare sau lungi) la culcare (25-50% din doza totală), care acoperă necesarul insulinic de bază, şi administrarea de insuline rapide înaintea fiecărei mese principale (50-60% din doza totală: dimineaţa 20-25%, prânz 10-15% şi seara 10-20%).

În cazul acestui tip de tratament, pacientul este instruit să-şi determine glicemia şi/sau glucozuria de 4-6 ori pe zi, adaptându-şi doza de insulină la valoarea glicemică. Scopul este de a evita creşterile glicemice peste 10 mmol/l sau scăderile sub 3,5 mmol/l. Strategia "bazal-prandial" trebuie să ducă la o HbA_{1c} < 7,5%, care previne dezvoltarea complicaţiilor cronice ale diabetului. Această schemă este destinată pacienţilor complianţi care îi înţeleg necesitatea, acceptă o automonitorizare glicemică riguroasă, indispensabilă de insulinoterapia "intensificată" şi dispun de resurse financiare reclamate de autocontrolul metabolic. Acest tip de tratament trebuie evitat sub vârsta de 10 ani şi la pacienţii peste 65 ani.

Dezavantajele tratamentului intensificat cu insulină constau în frecvența mai mare a hipoglicemiilor şi tendința de creştere în greutate.

Modalități practice

Insulina trebuie să fie păstrată la întuneric şi de preferință la temperaturi cuprinse între 2-10 ^{0}C.Ea nu trebuie să fie congelată, nici expusă la temperaturi foarte ridicate pentru că activitatea sa biologică va fi alterată.

Pentru injectare, pacientul dispune de seringi de plastic de unică folosință de 0,5 sau 1 ml gradate în unități de insulină. Seringile cu ac inclus (microfine) sunt cele mai precise.

Pentru *stilourile de injectare* sunt disponibile NovoPen şi BD-Pen insuline în "cartuşe" de 1,5 şi 3,0 ml cu concentrația de 100U/ml.

Insulina trebuie injectată în țesutul subcutan profund. Locul de injectare influențează viteza resorbției insulinei: cele mai rapide sunt injecțiile în abdomen, intermediare - în braț şi cele mai lente – în coapsă. Fluxul sanguin local de asemenea influențează viteza absorbției insulinei: exercițiul fizic în teritoriul de injecție grăbeşte absorbția, în timp ce vasoconstricția o diminuează. Insulina rapidă se injectează de preferat în abdomen, iar cele cu acțiune prelungită, la nivelul brațelor sau coapselor, schimbând zilnic locurile de injecție pentru a evita lipodistrofia.

Pancreasul artificial, biostator, este un aparat staționar care prezintă un sistem automat de reglare, ale cărui elemente principale sunt un biocaptor de glucoză, injector de insulină, un sistem computerizat de acordare funcțională între cele 2 piese menționate, care asigură menținerea glicemiei la nivelul programat. Principiul de acordare funcțională, folosit în aparat, permite de a mima funcția normală a pancreasului endocrin, asigurând introducerea insulinei conform necesității organismului şi preîntâmpinând orice deviații de la limitele fiziologice. Deşi utilizarea lui necesită conectarea la venele pacientului în condiții de staționar, el este foarte util în tatonarea dozelor de insulină, necesare pacientului pentru compensarea diabetului, şi în tratamentul comei diabetice.

În prezent se află în faza promoțională ***"pancreasul artificial" în miniatură***, implantabil subcutanat. În linii mari, acest dispozitiv cuprinde: un senzor cu ajutorul căruia glicemia este monitorizată continuu, un rezervor de insulină şi altul de glucoză şi o baterie care acționează sistemul. Evident, acest pancreas artificial are o durată limitată de funcționare, necesitând înlocuirea lui periodică.

Pompele de insulină prezintă un aparat portabil cu debit orar programabil, perfuzând încontinuu printr-un cateter, plasat în ţesutul subcutanat periombilical sau intraperitoneal, o mică cantitate de insulină rapidă, debitul de bază, iar pacientul îşi comandă un bolus suplimentar de insulină în momentul meselor principale. Principalele contraindicaţii sunt costurile mari şi neacceptarea de către pacienţi a automonitorizării intensive. Complicaţiile posibile: infecţia locală, mersul rapid spre cetoză în caz de probleme tehnice care împiedică ajungerea insulinei în ţesutul subcutanat.

Transplantul pancreatic şi de celule β-pancreatice

Transplantul pancreatic rămâne un tratament de excepţie, în ciuda progreselor remarcabile de tehnică chirurgicală şi de tratament imunodepresor. Indicaţia clasică a transplantului pancreatic se adresează diabeticilor de tip I cu insuficienţă renală cronică, situaţie în care se realizează transplantul dublu, de rinichi şi de pancreas.

Dificultăţile tehnice majore ale transplantului pancreatic au condus la ideea realizării unui transplant de celule β-pancreatice, obţinute din pancreasul de făt (sau purcel), cultivate şi multiplicate pe mediu artificial. Întrucât un transplant eficient (făcut, de obicei, în vena portă sau în muşchiul drept al abdomenului) necesită circa 60 000 celule, obţinerea acestora devine problematică. În plus, durata lor de supravieţuire este destul de limitată, necesitând tratament imuno-supresor, cu efectele secundare pe care le presupune acesta.

Efectele secundare ale insulinoterapiei

Insulinoterapia poate fi urmată de unele efecte secundare, locale sau generale:

- *Alergia la insulină* este întâlnită foarte rar şi numai după folosirea insulinelor nepurificate. Insulinele MC şi umane au înlăturat acest efect secundar.
- *Lipodistrofia* la locul injecţiei se caracterizează prin remanierea ţesutului adipos subcutanat, proces care include topirea lui în anumite zone, asociată uneori cu procese de hipertrofie de tip nodular. Utilizarea insulinelor moderne şi schimbarea permanentă a locului injecţiilor previne această complicaţie.
- *Abcesele* pe locul injecţiei apar numai la nerespecatrea condiţiilor de asepsie generală şi locală.
- *"Edemul insulinic"* (mai frecvent la membrele inferioare, mai rar generalizat) se înregistrează uneori după instituirea insulinoterapiei.

Mecanismul său nu are o explicaţie satisfăcătoare. Fenomenul este tranzitor, necesitând uneori un tratament episodic cu diuretice.

- *"Încețoșarea vederii"* poate apărea la câteva zile după începerea insulinoterapiei, fiind cauzată de unele tulburări de refracţie care însoţesc fluctuaţiile glicemice mari din această perioadă. Tulburarea dispare spontan după 1-2 săptămâni.
- *"Rezistenţa la insulină"*, caracterizată printr-un necesar mai mare de 100 U/zi, este rară şi insuficient explicată. Anticorpii antiinsulinici nu întotdeauna sunt crescuţi, de aceea fenomenul nu poate fi explicat.
- *Producţia excesivă de anticorpi* se întâlneşte aproape constant la pacienţii trataţi cu insuline nepurificate. O creştere discretă a anticorpilor la insulină se înregistrează şi după utilizarea insulinelor MC şi chiar a celor umane. Presupusele lor efecte negative nu au putut fi confirmate.
- *Hipoglicemia* este principalul efect secundar al insulinoterapiei (se discută în complicaţiile acute ale DZ).

Hiperglicemiile matinale

Există trei mecanisme de creştere a valorilor glicemice matinale legate de regimul insulino-terapic folosit:

a) Fenomenul de zori ("dawn phenomenon") este o hiperglicemie spontană care survine între orele 4 şi 8 în absenţa hipoglicemiei nocturne. Acest fenomen a fost atribuit scăderii sensibilităţii periferice la acţiunea insulinei ca urmare a declanşării nocturne de STH şi/sau a creşterii cortizolemiei la sfârşitul nopţii.

b) Fenomenul Somogyi se manifestă printr-o hiperglicemie matinală marcată, consecinţa unei *hipoglicemii nocturne*, nesesizată de către pacient. Hipoglicemiile nocturne sunt legate de o supradozare cronică de insulină administrată seara. Cel mai frecvent sunt asimptomatice şi pot fi evocate prin semne indirecte de neuroglucopenie cum ar fi: somn agitat, cefalee matinală şi/sau astenie cronică. Reacţia hiperglicemică este cauzată de hipersecreţia hormonilor de contrareglare (catecolaminelor, glucagonului, cortizolului) şi glicogenolizei hepatice secundare.

c) Subinsulinizarea sau folosirea la masa de seară a unei insuline rapide care nu acoperă decât 6-7 ore. Se manifestă printr-o hiperglicemie matinală. În prezent se întâlneşte mai rar, întrucât doza de seară este reprezentată de o insulină cu acţiune prelungită, capabilă să acopere intervalul de 12 ore între orele 19 şi 7 dimineaţa.

Pentru a interpreta corect o hiperglicemie matinală, trebuie cunoscută glicemia la ora 3 noaptea, precum şi glucozuria din cursul nopţii. Dacă glicemia de noapte şi glucozuria sunt mari, este vorba despre o subinsulinizare nocturnă. O glicemie mare dimineaţa, cu glicemie mică la ora 3 şi glucozurie neînsemnată sau absentă indică fenomenul Somogyi. "Fenomenul de zori" rămâne în discuţie prin excluderea celorlalte două cauze, nefiind precedat de hipoglicemie nocturnă.

În cazul fenomenului Somogyi, doza de seară a insulinei va fi scăzută. "Fenomenul de zori" sau subinsulinizarea pot fi suprimate printr-un supliment insulinic înainte de culcare.

Prelegerea 15

COMPLICAŢIILE METABOLICE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Micile decompensări ale echilibrului glicemic, dacă se prelungesc în timp sau capătă un caracter sistematic, sunt răspunzătoare de dezvoltarea complicaţiilor cronice. Dereglările metabolice de proporţie condiţionează adevărate accidente acute care pot deveni incompatibile cu viaţa.

Principalele complicaţii acute ale diabetului zaharat, sunt:

- cetoacidoza şi expresia ei severă – coma cetoacidotică;
- coma hiperosmolară;
- coma lactacidozică;
- coma hipoglicemică.

Cetoacidoza şi coma cetoacidotică

Termenul de "diabet decompensat" se foloseşte în momentul creşterii corpilor cetonici sanguini detectaţi, de regulă, prin determinarea lor în urină. Într-o primă etapă, creşterea corpilor cetonici nu modifică pH-ul sanguin. O scădere a pH-ului sub 7,35 defineşte *cetoacidoza moderată*, iar sub 7,30 *cetoacidoza avansată*, numită şi *precoma diabetică. Coma diabetică cetoacidotică* se defineşte prin scăderea pH-ului sanguin sub 7,20 şi/sau a HCO_3 sub 10 mEq/l.

Cetoacidoza diabetică severă poate surveni din următoarele cauze:

1. Abaterile de la regim (abuzul alimentar general sau de glucide) sau reducerea exagerată de glucide, cu raţie bogată în lipide.
2. Insuficienţa insulinoterapiei (sistarea tratamentului cu insulină din diverse motive, tentativa de a înlocui tratamentul cu insulină cu dietă sau regim alimentar în diabetul zaharat de tip I).
3. Asocierea infecţiilor acute, accidentelor vasculare, traumatismelor sau stresului psihic, sarcinii ş.a. determină creşterea necesităţilor de insulină. Dacă nu se corectează doza de insulină, diabetul se decompensează până la cetoacidoză şi chiar comă.

4. Adresarea întârziată a bolnavului cu diabet zaharat de tip I incipient la medic sau diagnosticul întârziat al acestui tip de diabet.
5. Infecţiile acute cu germeni patogeni localizate sau generalizate, stările septice, procesele purulente.
6. Tratamente cu saluretice, corticoizi sau alte medicamente hiperglicemiante.
7. Unele stări fiziologice: menstruaţia, sarcina, surmenajul, stările emoţionale, şocul etc.

Fiziopatologie. Cauza principală este lipsa relativ avansată sau chiar absolută a insulinei. Aceasta declanşează o serie de tulburări metabolice:

♦ Lipsa de insulină duce la scăderea cantităţii de glucoză utilizată la nivelul ţesuturilor periferice, declanşează catabolismul glucidelor de rezervă – glicogenoliza hepatică, şi accelerează producţia hepatică de glucoză pornind de la precursori neglucidici (neoglucogeneză pe seama lipidelor şi a proteinelor proprii).

♦ În ţesutul adipos, carenţa insulinică stimulează lipoliza şi acumularea în sânge de acizi graşi liberi şi trigliceride, care favorizează apariţia unei insulinorezistenţe. Ficatul suprasolicitat nu poate metaboliza aceşti produşi până la CO_2 şi H_2O, catabolismul lor se opreşte la stadiile intermediare de corpi cetonici (acidul beta-hidroxibutiric şi acidul acetoacetic) care ating nivele sanguine excesive şi se găsesc şi în urină. Aceştia sunt acizi organici puternici, care provoacă o acidoză, pe care hiperventilaţia nu o poate compensa şi care depăşeşte capacitatea de tampon a plasmei. Acetona se formează prin decarboxilarea neenzimatică a acidului acetoacetic. În cantităţi mari se găseşte în sânge, de unde trece în urină şi în aerul expirat, dându-i o halenă cu un miros caracteristic.

♦ Deficitul de insulină conduce la un hipercatabolism proteic - o parte din aminoacizi intră în reacţii de neoglucogeneză şi sporesc glicemia, iar altă parte degradează, însă catabolismul este incomplet, oprindu-se la etape intermediare de corpi cetonici, accentuând cetogeneza. În cetoacidoză creşte concentraţia hormonilor contrainsulinici (cortizol, STH, glucagon şi catecolamine), care sporesc lipoliza şi insulinorezistenţa.

În organism apar o serie de tulburări hidroelectrolitice, de osmolaritate şi de echilibru acido-bazic. Hiperglicemia creşte considerabil osmolaritatea în lichidele extracelulare care, la rândul ei, duce la o deshidratare intracelulară. În acelaşi timp, hiperglicemia determină o poliurie osmotică, care

duce la deshidratare extracelulară cu consecințe asupra tensiunii arteriale (hipotensiune, colaps) și asupra lichidelor interstițiale (reducerea turgorului subcutanat). O dată cu apa se pierd cationii de Na^{+}, K^{+}, Ca^{++}, Mg^{++}, P. Aceste pierderi de valențe alcaline, precum și acumularea de valențe metabolice acide prin sporirea producerii corpilor cetonici, determină acidoza metabolică. Acidoza metabolică reduce bicarbonații plasmatici, iar concentrația crescută a ionilor de hidrogen stimulează centrul respirator din bulb, care amplifică activ respirația (respirația Kusmaul) pentru a elimina pe cale respiratorie excesul de valențe acide.

Tabloul clinic. Coma cetoacidotică se instalează insidios, treptat. În raport cu gravitatea semnelor clinice, se disting 3 grade de tulburări, care sunt în fond 3 etape succesive ale disfuncției metabolice:

- cetoacidoză moderată;
- cetoacidoză avansată sau precomă;
- cetoacidoză severă sau comă diabetică care poate fi superficială sau profundă.

I. Cetoacidoza moderată se caracterizează prin simptomatica unei decompensări acute și progresive a diabetului zaharat: apare setea, poliuria, pierderea în greutate, apetitul scăzut considerabil. Chiar și la această etapă se determină semnele intoxicației: oboseală nejustificată, slăbiciune generală, cefalee, grețuri, miros de acetonă din gură. Se determină hiperglicemie mai mult de 16,5 mmol/l, glucozurie și în urină se pun în evidență corpi cetonici. PH-ul sanguin 7,31-7,35.

II. Cetoacidoza avansată sau precoma

Dacă nu se aplică la timp tratamentul adecvat, dereglările metabolice progresează. Simptomele enumerate sporesc ca intensitate și la ele se adaugă: anorexia, grețurile, vomele repetate uneori incoercibile ce agravează și mai mult deshidratarea și dereglările electrolitice, arsuri epigastrice, gastralgii, meteorism, constipații sau diaree, dispnee metabolică de tip Kussmaul (apare la pH-ul sanguin sub 7,2). Progresează slăbiciunea generală, somnolența, apatia. Bolnavii greu se orientează în timp și spațiu, la întrebări răspund monoton, unisilab, cu întârziere.

Semnele de deshidratare sunt evidente. Limba și mucoasa bucală sunt uscate, zmeurii, pielea uscată, turgorul scăzut, ochii se exavează. Tahicardia este în jur de 100 – 120 bătăi pe minut, iar tensiunea arterială are tendință de scădere.

III. Dacă şi la această etapă nu se întreprind măsuri terapeutice, bolnavul devine indiferent, somnolenţa progresează şi bolnavul treptat se adânceşte în **comă profundă**.

Această fază este definită de 3 categorii de semne:

♦ deshidratare excesivă;

♦ hiperpnee acidotică;

♦ tulburări de conştiinţă.

Semne de deshidratare celulară şi extracelulară sunt:

♦ trăsături emaciate, nasul subţire;

♦ cavităţi orbitale adâncite;

♦ globii oculari moi;

♦ piele uscată, aspră, rece, cu excoriaţii;

♦ turgorul pielii şi tonusul muscular scăzut;

♦ temperatura corpului normală sau scăzută;

♦ atonie gastrică, vezicală, vasculară.

Respiraţia adâncă, zgomotoasă Kussmaul. În aerul expirat se simte miros de acetonă. Pulsul este frecvent, 120-150 bătăi în minut, slab. Tensiunea arterială este scăzută, îndeosebi cea diastolică din cauza hipovolemiei.

Limba este uscată, zmeurie, aspră, cu amprentele dentare pe margini. Abdomenul în principiu este moale, se palpează ficatul – steatoza hepatică. Reflexele, sensibilitatea sunt abolite, iar în comă profundă dispar. Poliuria trece în oligurie (scade tensiunea arterială până la colaps). Coma cetoacidotică poate evolua atipic cu predominarea în tabloul clinic a următoarelor simptome:

♦ cardiovasculare – forma cardiovasculară cu colaps mai frecventă la persoanele în vârstă;

♦ gastrointestinală – cu epigastralgii, dureri apendiculare, de tip peritonită etc;

♦ renală – la diabeticii cu nefropatie;

♦ encefalopatică – la bolnavii senili.

Diagnosticul de laborator

1. Examenul de sânge:

♦ Glicemia este crescută, mai mare de 16,5 mmol/l, poate ajunge chiar până la 55,5 mmol/l.

♦ PH plasmatic (norma 7,32 –7,42) – în acidoză scade, în comă poate ajunge până la $\leq 7{,}0$.

- Corpii cetonici – în plasmă (norma 177,2 μmol/l) cresc până la 1772 μmol/l.
- Ionograma:
  - Na (norma 130 – 145 mmol/l) – hiponatriemie până la 120 mmol/l;
  - K (norma 4,5 mmol/l) - la început normală, crescută sau scăzută. Lipsa insulinei şi acidoza duc la ieşirea K din spaţiul intracelular în cel extracelular şi pierderi urinare. Pacientul, care se prezintă cu hipokaliemie, demonstrează un profund deficit al capitalului potasic şi risc sporit de paralizie respiratorie sau generalizată, aritmii (fibrilaţie ventriculară) şi moarte prin stop cardiac.
  - Cl (norma 100-106mmol/l) - scade până la 80 mmol/l.
- Osmolaritatea – norma 300 mOsm/l, creşte până la 350 – 400 mOsm/l.
- Colesterolul este mai mare de 7-10 mmol/l.
- Trigliceridele crescute – 3 mm/l.
- Analiza generală a sângelui: leucocitoză, VSH crescut.

2. *Examen de urină:* glucozuria conform hiperglicemiei, dar în insuficienţa renală poate lipsi. Corpi cetonici pozitivi.

Coma hiperosmolară

Se întâlneşte cu o frecvenţă de 10 ori mai mică decât cea cetoacidotică. Mai afectate sunt femeile. Coma hiperosmolară este o complicaţie gravă a diabetului, mai ales de tip II, care survine cel mai frecvent la pacienţii în vârstă, şi este favorizată de:

- Infecţii intercurente.
- Stările ce duc, pe de o parte, la deshidratarea organismului, şi pe altă parte la agravarea insuficienţei insulinice (traume, combustii, dereglări gastrointestinale cu vome şi diaree, hemoragii, administrarea necontrolată de diuretice sau de corticoizi, perfuziile cu glucoză, manitol, hemodializa etc).

Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Există o carenţă insulinică mai puţin severă ca în cetoacidoză astfel că lipoliza este blocată în timp, se dezvoltă progresiv o hiperglicemie, care provoacă o diureză osmotică şi deshidratare.

Tabloul clinic este dominat de semne de deshidratare foarte severă în absenţa acidozei: mirosul de acetonă şi respiraţia Kussmaul lipsesc.

Hemoconcentrația antrenează și substanțe trombolpastice care favorizează coagularea intravasculară diseminată. Semnele neurologice sunt curente: secuze musculare, contracții clonico-tonice, hemipareze cu reflexul Babischii pozitiv, afazie, nistagmus, hemianopsie ca consecință a deshidratării severe a celulelor nervoase și a dereglărilor microcirculației.

Diagnosticul de laborator

– În analiza generală a sângelui: eritrocitoză, leucocitoză, hematocritul crescut, VSH mărit ca consecință a hemoconcentrației.
– Glicemia este extrem de ridicată, mai mare de 33 – 44mmol/l, uneori până la 55,5 mmol/l.
– Hiper Na, Cl, K- emie.
– Osmolaritatea plasmei permanent crescută 330 – 500 mOsm/l.
– Concentrațiile de ACTH, STH, cortizolul sunt moderat crescute.
– Corpii cetonici în plasmă sunt în normă și lipsesc în urină.

Coma lactacidotică

Este un accident mai rar întâlnit în diabet, dar mai grav. Este vorba de o acidoză metabolică severă generată de o creștere a nivelului plasmatic a lactatului produs prin glicoliza anaerobă.

Glicoliza este oprită la nivelul acidului lactic, care nu mai este degradat și se acumulează în țesuturi. Fenomenul este favorizat de anoxia tisulară, fiind declanșat deseori de medicația antidiabetică orală, în special de biguanide.

Faza prodromală de acidoză lactică este caracterizată prin oboseală și dureri musculare. Instalarea acesteea se exprimă clinic printr-o hiperventilație intensă (fără miros de acetonă) și tulburări digestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale). În final evoluția se complică cu hipotensiune, colaps și oligurie, care explică absența deshidratării. Diagnosticul pozitiv se pune în baza datelor de laborator:

• cresc concentrația lactatului (mai mare de 2 mmol/l, norma fiind de 0,4-1,4 mmol/l) și a piruvatului (norma 0,07-0,14 mmol/l) în serul sanguin, raportul lactat/piruvat, care în normă este de 10/l;
• se micșorează pH-ul sanguin (devine mai mic ca 7,2), rezerva alcalină și bicarbonații. Glicemia și glucozuria sunt moderat crescute. Uneori se depistează corpi cetonici în urină.

Hipoglicemia la pacientul diabetic

Hipoglicemia complică tratamentul cu insulină şi/sau cu sulfamide hipoglicemiante, în special, cele cu durata lungă de acţiune. Biologic hipoglicemia este definită prin scăderile mai jos de 3,3 –2,8 mmol/l care deregleazǎ aprovizionarea energetică a celulelor nervoase. În practica clinică se disting hipoglicemii uşoare (pe care bolnavul este capabil să le corijeze) şi hipoglicemii severe (când este necesar ajutorul altei persoane). Forma cea mai gravă este coma hipoglicemică. Riscul hipoglicemic creşte o dată cu echilibrul diabetului. În timp ce hipoglicemiile uşoare sau medii, cu efecte clinice variabile, sunt accesibile ca preţ pentru un echilibru metabolic bun, hipoglicemiile severe (comele diabetice) pot fi şi trebuie evitate.

Cauzele cele mai frecvente sunt:

- dozele excesive de insulină sau de sulfamide hipoglicemiante
- scăderea aportului alimentar
- exerciţiul fizic fără aport glucidic suplimentar şi/sau adaptarea dozelor de insulină
- consumul de alcool

Mecanismele fiziologice, care în mod normal menţin homeostaza glicemică asigurând continuu creierul cu glucoză, sunt complexe. Trei hormoni – insulina, glucagonul şi adrenalina – sunt principalii factori glucoreglatori.

Producţia hepatică de glucoză şi utilizarea ei sunt ajustate în permanenţă în special prin insulină şi glucagonul circulant. Hipoglicemia apare când există o inhibiţie a producţiei hepatice de glucoză şi un exces de consum în ţesuturile periferice (insulino- şi non-insulinodependente) ca urmare a unei cantităţi de insulină inadecvate. Hipoglicemia favorizează eliberarea a numeroşi hiperglicemianţi, numuţi de contrareglare. Este vorba de glucagon, adrenalină, cortizol şi de hormonul de creştere, care sporesc producţia hepatică de glucoză (glicogenoliză şi/sau neoglucogeneză) şi permit revenirea la starea de normoglicemie.

La pacienţii dependenţi de insulina exogenă, primul mijloc de apărare în faţa scăderii nivelului glicemic, reducerea secreţiei de insulină, este abolit. Al doilea mijloc de apărare, creşterea secreţiei de glucagon, de asemenea este tulburat, de rând cu un răspuns adrenergic scăzut. În sindromul hipoglicemiei neconştientizate, neuropatia autonomă avansată contribuie la reducerea răspunsului simpatoadrenal.

Manifestările clinice se instalează rapid, timp de câteva minute. Se disting simptome periferice (adrenergice), care funcționează ca sisteme de alarmă și apar foarte precoce, și simptome centrale (neuroglucopenice), mai puțin perceptibile de către bolnav și cu o manifestare tardivă.

Tabelul 10

Manifestările clinice ale hipoglicemiei

Semne adrenergice (ca urmare a descărcării reacționale de catecolamine)	**Semne neuroglicopenice** (dereglarea acută a aprovizionării energetice a SNC)
Stare de slăbiciune Transpirații reci Tahicardie Palpitații Tremurături Nervozitate, iritabilitate Furnicături în buze sau în degete Foame imperioasă Grețuri și vărsături	Cefalee Apatie Tulburări vizuale Dificultăți de concentrare și vorbire Bradipsihie Tulburări de comportament (agresivitate, negativism) Confuzie Amnezie Convulsii Comă

La scăderea glicemiei în jur de 3,3 mmol/l, apar simptomele adrenergice. Cele neurologice apar la o scăderea a glicemiei sub 2,8 mmol/l. Trebuie să subliniem, că la un diabetic nu există un paralelism sistemic între simptome și nivelul de glicemie, cea ce face diagnosticul mai dificil. Manifestările hipoglicemiei pot să difere substanțial la diferiți bolnavi, dar la unul și același bolnav hipoglicemia evoluează cu manifestări tipice, pe care bolnavii sunt instruiți sa le cunoască și să le corecteze rapid pentru a preveni instalarea comei hipoglicemice.

Semnele clinice în coma hipoglicemică: respirație normală, lipsa mirosului de acetona în halenă, pielea umedă și palidă, limba umedă, pupile midriatice largi, globii oculari cu tonus normal, musculatura cu tonusul crescut până la contracții și convulsii, tensiune arterială normală sau moderat crescută, pulsul plin sau normal.

***Diagnosticul de laborator*:** în urină glucoza este absentă sau slab pozitivă, cetonuria absentă, glucoza în sânge mai puțin de 2,7 mmol/l, pH-ul sanguin este normal.

Hipoglicemiile prezintă un pericol deosebit la bătrâni şi/sau la pacienţii cu cardoipatie ischemică sau boală vasculară cerebrală, putând determina dezvoltarea infarctului miocardic sau ictusului cerebral. Stările de hipoglicemie favorizează progresia microangiopatiilor, apariţia de noi hemoragii retinale conduc la tulburări ireversibile ale psihicii şi memoriei, la diminuarea intelectului. Coma hipoglicemică prelungită duce la modificări ireversibile ale SNC, iniţial corticale (stratul cel mai sensibil la hipoglicemie), apoi subcorticale şi, în final, bulbare. Iată de ce *profilaxia* hipoglicemiilor este foarte importantă pentru bolnavul diabetic. Este vorba de adaptarea obiectivelor glicemice la pacienţii cu mare risc de comă hipoglicemică şi de educaţia pacientului privind un autocontrol eficace. Toţi pacienţii diabetici trebuie să aibă asupra lor 20 g zahăr (3-4 bucăţi) şi 100 g de glucide sub formă de preparate comerciale pentru a le consuma rapid în caz de hipoglicemie. La domiciliu, în frigider trebuie să aibă o fiolă de glucagon.

În caz de efort fizic care depăşeşte 45 min, se recomandă 15-30 g glucide sub formă de băuturi îndulcite, sucuri de fructe şi luarea acestora fiecare 30 min.

Tratament

Toate precomele sau comele care apar la un pacient tratat cu insulină şi/sau sulfonilureice sunt, până la proba contrară, o hipoglicemie şi trebuie tratate ca atare. În cazuri dubioase, se recomandă administrarea glucozei sau glucagonului, dar nici într-un caz nu se injectează insulină. Tratamentul se efectuează de urgenţă la domiciliul pacientului:

- În situaţii de precomă, când pacientul încă este conştient şi capabil de a înghiţi, administrarea a 15-20 g de glucide sub formă de sucuri şi/sau băuturi îndulcite este tratamentul de elecţie.
- În situaţii de comă, când pacientul este inconştient şi incapabil de a înghiţi, tratamentul trebuie să evite calea orală. Se administrează intravenos 30-50 ml soluţie hipertonică de glucoză (40%). Persoanele din anturajul pacientului (membrii familiei, vecini, colegi de serviciu), fiind instruiţi corect, pot administra bolnavului 1 mg de glucagon pe cale subcutană sau intramusculară. În aproximativ 10 min pacientul îşi revine.

Tratamentul comelor

Tratamentul cetoacidozei severe

Cetoacidoza diabetică severă impune asistenţa medicală de urgenţă, tratamentul ei este strict individual şi cuprinde:

1. Corectarea tulburărilor metabolice, în special a hiperglicemiei (insulinoterapia).
2. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice:
   - tratamentul colapsului şi deshidratării,
   - combaterea hipopotasiemiei.
3. Corectarea tulburărilor acidobazice.
4. Tratamentul *factorului infecţios* şi/sau bolilor asociate care au provocat coma diabetică.

Pacientului, transportat de urgenţă în instituţia curativă, i se face rapid examenul clinic, paralel cu recoltarea urinei şi sângelui pentru determinările biochimice, şi ECG. Obţinerea rezultatelor de la prima prelevare de sânge poate dura 30 – 60 min, uneori chiar mai mult. De aceea, după recoltarea sângelui, se montează o perfuzie cu ser fiziologic şi, dacă diagnosticul este sigur (confirmat de determinarea glicemiei pe urgenţă sau cu glucometrul), se administrează prima doză de insulină. Parametrii biochimici de o importanţă vitală sunt: glicemia, glucozuria şi cetonuria, pH-ul sanguin, K^+, Na^+, şi osmolaritatea plasmatică. La pacienţii ce prezintă pareză gastrică se face golirea stomacului cu ajutorul sondei şi spălaturi gastrice cu soluţie de bicarbonat, la necesitate se introduce sonda urinară. Când abordul venos este dificil, se încearcă folosirea venei jugulare sau se efectuează denudarea chirurgicală pentru introducerea unui cateter venos prin care să se poată administra soluţiile necesare şi la ritmul adecvat.

Insulinoterapia

Insulina inhibă lipoliza (şi prin aceasta cetogeneza), producţia hepatică de glucoză şi pune glucoza la dispoziţia ţesuturilor periferice insulinodependente.

Se utilizează numai insulină rapidă (*Actrapid MC*, *Actrapid HM*, *Humulin regular*) în doze individualizate.

Schemele cu doze mari de insulină nu se mai aplică, deoarece pot produce hipokaliemie, colaps, edem cerebral, hipoglicemie. Se preferă scheme cu doze mici de insulină care sunt capabile să asigure o insulinemie optimă între 120-200 μU/ml care inhibă nu numai lipoliza, gluconeogeneza, glicogenoliza, ci şi cetogeneza. Administrarea insulinei cu viteza de 5-10 U/oră asigură acest nivel de insulină în sânge.

Se determină din oră în oră cetonuria (cetonemia) şi glicemia pentru a stabili rata declinului glucozei în sânge: cea optimă fiind de 2,8-5,6 mmol/oră sau 10% din valoarea anterioară.

Metode de administrare

• Start cu bolus de insulină intravenos 6-10 U (0,1 U/kgc);

• Ulterior 6-10 U insulină /oră intravenos în perfuzie sau intramuscular.

1. Administrarea intramusculară. Bolnavului i se injectează intramuscular 20 U insulină rapidă (în şoc se administrează intravenos 10 U), apoi, fiecare oră câte 5-10 U intramuscular, efectuându-se concomitent controlul glicemiei, glucozuriei şi cetonuriei. Când glicemia atinge 13,9-11,1 mmol/l, se administrează insulină intramuscular câte 5-10 U fiecare 2-4 ore, iar la soluţiile perfuzate se asociază soluţia de glucoză de 5% pentru a menţine glicemia (pe durata perfuziilor inravenoase), aproximativ la nivelul de 11,1 mmol/l. Când se înlătură acidoza şi se normalizează bicarbonaţii serici, se recurge la injectarea insulinei subcutanat fiecare 4-6 ore sub controlul glicemiei, sau se poate asocia insulina cu acţiune prelungită, trecând la regimul obişnuit de insulinoterapie a pacientului.

2. Perfuzia intravenoasă permanentă a insulinei. Soluţia pentru perfuzie se prepară prin dizolvarea a 60-100 unităţi insulină rapidă în 500 ml NaCl de 0,9%, administrându-se câte 50 ml/oră. Absorbţia insulinei de către elementele sistemului de perfuzie (flacon, tubul polietilenic, cateter), este infimă şi deci nu este necesar de a spăla sistemul preventiv cu insulină sau cu albumină. Controlul glicemiei, EAB, electroliţilor în sânge, precum şi al glucozuriei şi cetonuriei se efectuează fiecare oră. Dacă spre sfârşitul primei ore de perfuzie, nivelul glicemiei nu va scădea cu 10%, se va repeta administrarea intravenoasă în jet a 10 U insulină şi se va continua perfuzia intravenoasă cu aceeaşi viteză sau se va mări viteza perfuziei până la 12-15 U/oră. Când nivelul glicemiei scade până la 13,9-11,1 mmol/l, în loc de soluţie de 0,9% de clorură de sodiu este utilizată perfuzia intravenoasă de soluţie de 5% de glucoză, necesară atât pentru restabilirea rezervelor

de glicogen ale organismului şi prevenirea hipoglicemiei, cât şi pentru inhibarea lipolizei şi diminuarea acidozei, şi se reduce viteza perfuziei insulinei până la 4-6 U/oră, menţinând glicemia în jur de 11,1 mmol/l (8-13,0 mmol/l) pe toată durata perfuziei. Perfuzia de insulină se continuă, de regulă, până la dispariţia completă a acidozei, normalizarea bicarbonaţilor şi până când pacientul se poate alimenta. Apoi se trece la administrarea subcutanată a insulinei rapide fiecare 4-6 ore sub controlul glicemiei, sau se poate asocia insulina cu acţiune prelungită cu trecere la regimul obişnuit de insulinoterapie al pacientului.

Corecţia tulburărilor hidroelectrolitice. În funcţie de varietatea patogenetică a comei diabetice şi de particularităţile cazului concret, terapia de rehidratare şi măsurile de corecţie a perturbărilor electrolitice şi acido-bazice se deosebesc substanţial. Variaţiile se referă la volumul, viteza de administrare, componenţa soluţiei perfuzate, momentul asocierii preparatelor de potasiu şi altor elemente. Astfel, cea mai complicată şi discutabilă este problema privind utilizarea bicarbonatului, mai ales în tratamentul cetoacidozei. Deficitul de lichide extra- şi intracelulare la bolnavii cu cetoacidoză diabetică şi sindromul hiperosmolar este de 10—25% din masa corporală, adică aproximativ 6—10 litri. Restituirea lui rapidă este imposibilă, deoarece hiperhidratarea, împreună cu micşorarea rapidă a glicemiei, pot conduce la insuficienţa acută a ventriculului stâng, la edem pulmonar şi cerebral. De aceea, în decursul primei ore, se va administra nu mai mult de 1 litru lichid, în următoarele 2-4 ore câte 0,5 litri soluţie de NaCl de 0,9% pe oră, apoi în următoarele 8 ore câte 0,250 l/oră. Este util de monitorizat presiunea venoasă centrală (PVC) în cursul rehidratării, mai ales la bătrâni şi/sau cardiopaţi.

Tabelul 11

Monitorizarea presiunii venoase centrale

PVC (cm H_2O)	**Perfuzii** (l/oră)
<3	1
3 – 8	0,5 – 1
8 – 12	0,5
>12	0,25

În cazul scăderii tensiunii arteriale (apreciată în funcție de nivelul de la care s-a pornit), susținerea acesteea trebuie să fie prioritară față de alte tulburări, recurgându-se la administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon (100 – 200 mg în 4-6 ore de perfuzie) sau la soluții macromoleculare (*dextran*) sau plasmă. Pentru combaterea colapsului în coma diabetică, nu se recomandă administrarea catecolaminelor şi altor preparate simpatomimetice. Contraindicația este cauzată nu numai de faptul ca catecolaminele sunt hormoni contrinsulinici, dar şi de influența lor stimulatoare asupra secreției glucagonului, mult mai exprimată la diabetici, decât la persoanele sănătoase.

Ca profilaxie a edemului cerebral, în coma cetoacidotică pentru rehidratare se utilizează, de obicei, soluție salină izotonică, deoarece apariția în procesul acestei perfuzii a natriemiei neînsemnate compensează micşorarea presiunii osmotice plasmatice care apare concomitent cu insulinoterapia (micşorarea glicemiei) şi rehidratarea. Dacă osmolaritatea este mai mare de 350 mOsm/l sau natriemia peste 150 mmol/l (specific pentru coma hiperosmolară) şi pacientul nu este în şoc, este mai rațională administrarea în aceste scopuri a soluției hipotonice (0,45%) de clorură de sodiu care se menține până când osmolaritatea scade sub această valoare, dar nu mai mult de 1000 ml la 8 ore (excesul de soluții hipotonice duce la edem cerebral).

Se va ține cont de încă o complicație a perfuziilor masive intravenoase a soluțiilor hipotonice — nemoliza intravasculară. Pentru a o evita, nu se recomandă utilizarea soluțiilor de clorură de sodiu cu concentrația mai mică de 0,45%.

În ambele tipuri de comă (cetoacidotică şi hiperosmolară), când glicemia scade până la 13,9 – 11,1 mmol/l (200—250 mg%) soluția clorurii de sodiu este substituită prin soluție de glucoza de 5%, a cărei viteză de infuzie depinde de statutul hemodinamic la momentul dat.

Un alt compartiment important în tratamentul complex al comei diabetice este ***corecția dereglărilor electrolitice***, în primul rând al deficitului ionilor K^+. Gravitatea şi chiar caracterul fatal al complicațiilor legate de carența potasiului (dereglarea conductibilității intracardiace cu blocadă, slăbiciunea sau paralizia muşchilor intercostali cu asfixie, atonia tractului gastrointestinal cu ocluzie intestinală paralitică) dictează necesitatea lichidării imediate a acestei carențe.

Deficitul de potasiu constituie în cetoacidoza diabetică sau sindromul hiperosmolar 300—1000 mmol (1 g clorură de potasiu = 13,4 mmol). Extrem de rar, nivelul de potasiu în sângele bolnavului până la începutul terapiei

este scăzut, în normă acesta fiind mărit sau normal. Rehidratarea, reducerea hiperglicemiei şi acidozei favorizează pătrunderea rapidă a ionilor de K^+ în celulă, ceea ce conduce la scăderea rapidă a concentraţiei lor în sânge. Pentru tratamentul reuşit al comei diabetice, este necesar de a menţine potasemia în limitele normale de 4—5 mmol/1. Anume valoarea K^+ plasmatic (determinat la iniţierea tratamentului comei, apoi fiecare 1-2 ore pe parcursul tratamentului) serveşte ca indicator atât pentru momentul introducerii clorurii de potasiu, cât si pentru intensitatea perfuziei ei intravenoase. In majoritatea cazurilor de comă diabetică, necesitatea administrării preparatelor de potasiu survine peste 3-4 ore de la începutul rehidratării şi insulinoterapiei. Dacă concentraţia de potasiu în sânge la momentul internării bolnavului în clinică este normală sau, cu atât mai mult, scăzută, perfuzia intravenoasă a clorurii de potasiu va fi începută concomitent cu terapia de rehidratare şi insulinoterapia, deoarece ambele scad rapid potasemia. Soluţia de KCl de 10% sau 20% se administrează numai dizolvată în soluţia perfuzabilă deoarece este iritantă pentru venă (induce dureri acute şi spasme ale venei în care se administrează soluţia). Doza iniţială este de 20 mmol/oră (1,5 g/oră), dacă bolnavul are o diureză mai mare de 40 ml/oră şi nu are semne de hiperpotasemie.

Dacă potasiul plasmatic este:

- mai mic de 2,5 mmol/l se administrează 60 mmol/oră (4,5 g KCl/oră);
- mai mic de 3,5 mmol/l se administrează 40 mmol/oră (3 g KCl/oră);
- la valori 3,5 - 5 mmol/l se administrează 20 mmol/oră (1,5 g KCl/oră);
- la potasemie peste 5 mmol/l nu se administrează, urmărindu-se scăderea valorilor potasemiei secundară insulinoterapiei.

Se va menţine potasiemia sub 6 mmol/l şi peste 3,5 mmol/l; se administrează în total 400 mmol /24 ore care reprezintă jumătate din pierderi, urmând ca restul să se restituie per os în următoarele 5-10 zile.

Corecţia dereglărilor acidobazice. Multe din manifestările clinice ale comei diabetice sunt o consecinţă a prezenţei acidozei, de aceea lichidarea ei reprezintă o problemă importantă a tratamentului. Se va lua în considerare faptul că terapia adecvată a cetoacidozei înlătură condiţiile de hiperproducere a corpilor cetonici şi lactatului, iar dacă funcţia rinichilor este păstrată, atunci producerea endogenă de bicarbonaţi conduce rapid la restituirea deficitului şi la lichidarea acidozei.

Dacă pH-ul sângelui scade până la 7,10 şi mai jos, iar concentraţia bicarbonatului în serul sanguin devine mai mică de 10 mmol/l (în norma

– 20-24 mmol/l), ceea ce prezintă pericol pentru viața bolnavului, este necesară infuzia parenterală a soluției de bicarbonat de sodiu. Utilizând-o, se va ține cont de faptul că aceasta nu se administrează în jet, deoarece poate provoca exitus ca consecință a hipopotasemiei bruște. Se va administra cu prudență, în amestec cu ser fiziologic, ser bicarbonat (până se atinge valoarea de pH 7,10), maximum 100 ml de 8,4% sau 200 ml soluție de 4,2%.

Administrarea bicarbonatului atrage pericolul alcalozei metabolice și hipopotasemiei. Cantitatea de bicarbonat administrată se calculează după formula: bicarbonat (mmol) = deficit de baze x greutatea corporală x 0,1. Soluțiile de bicarbonat de sodiu de 4,2% și 8,5% conțin în 1 ml respectiv 0,5 și 1 mmol de bicarbonați. Hipopotasemia se instaleatză deosebit de rapid pe parcursul terapiei ceto- și lactoacidozei cu bicarbonați, de aceea, chiar dacă în momentul începerii perfuziei bicarbonatului există hiperpotasemie, este rațional de a adaugă la fiecare 100 mmol de ser bicarbonat 13-20 mmol (10-15 ml soluție de 10%) clorură de potasiu.

Deficitul fosforului neorganic, care însoțește coma diabetică, se agravează în procesul insulinoterapiei. *Lichidarea carenței de fosfor* (îndeosebi neorganic) este o problema importantă, fiindcă ionii de fosfor participă la procesele de utilizare a glucozei, de formare a legăturilor macroergice, precum și la transportarea oxigenului spre țesuturi. Deficitul de fosfor neorganic și organic conduce în coma diabetică la micșorarea conținutului de 2,3 – difosfoglicerat în eritrocite, care se restabilește foarte lent (numai la a 5-a zi după tratamentul reușit al comei). Carența acestui substrat provoacă scăderea disocierii oxihemoglobinei și înrăutățește aprovizionarea țesuturilor cu oxigen, de aceea terapia de substituție cu preparate ce conțin fosfor trebuie începută în stadiile precoce ale tratamentului comei diabetice, o dată cu terapia cu potasiu. În acest scop poate fi utilizat preparatul complex – potasiu mono-sau bifosfat.

Restabilirea rezervelor de glucoză în organism constutuie etapa finală a tratamentului comei diabetice. După cum s-a menționat anterior, la diminuarea glicemiei până la 11,1 – 13,9 mmol/l (200-250 mg%), concomitent cu micșorarea dozei de insulină, se recurge la perfuzia intravenoasă a soluției de glucoză de 5%. Ulterior, insulinoterapia este realizată numai în complex cu administrarea glucozei. Atâta timp cât glicemia rămâne mai mare de 10-11 mmol/l (180-200 mg%), la fiecare 100 ml soluție de glucoză de 5% se adaugă 2-3 U insulină, iar la o glicemie mai mică de 10 mmol/l

– nu mai mult de 1 U. Perfuzia soluției de glucoză de 5% se efectuează cu viteza de 500 ml / 4-6 ore. Regimul complex de terapie glucozoinsulinică permite de a menține timp îndelungat concentrația stabilă a glucozei în sânge la nivelul 9-10 mmol/l (160-180 mg%).

În această fază a cetoacidozei diabetice se recomandă substituirea soluției de glucoză cu soluția Butlerov (NaCl 1,17 g; K_2 HPO_4 0,87 g; 20 mmol/l; K 30 mmol/1; Cl 45 mmol/1; $PO_4$10 mmol/1; Mg 5 mmol/1). Soluția se perfuzează intravenos cu viteza 500 ml în 4 ore. Ingredienții ei favorizează concomitent restabilirea echilibrului energetic și celui electrolitic.

În tratamentul complex al comei diabetice, o dată cu terapia patogenică se vor efectua măsuri îndreptate spre *lichidarea factorilor care au provocat decompensarea diabetului*, precum și a celor apăruți în procesul decompensării, agravând-o. Se vor efectua: antibioticoterapia maladiilor infecțioase și inflamatorii acute; tratamentul șocului; în anemie, în hipoxie – oxigenoterapia și VAP dirijată. Oliguria servește drept indicație pentru administrarea intravenoasă a 50-100 mg *furosemid*. Dializa peritoneală sau hemodializa se efectuează bolnavilor cu comă hiperosmolară însoțită de insuficiență renală crescândă. În comele cu hiperosmolaritate se prescrie heparinoterapia de profilaxie: 5000 UA de *heparină* de 4 ori/zi, la început intravenos, apoi intramuscular, sub controlul indicilor de coagulare a sângelui.

Voma persistentă, care însoțește, de regulă, cetoacidoza diabetică, este periculoasă nu numai prin faptul că agravează perturbările hidrosaline, dar și prin pericolul aspirării vomismentelor. De aceea, la începutul tratamentului, pe lângă spălaturile gastrice, este preferabil de a se aplica transnazal sonda gastrică permanentă.

Complicații și efecte adverse ale terapiei

- Hipoglicemia se previne prin monitorizarea glicemiei fiecare oră, doze mici de insulină și începerea tratamentului cu glucoză când glicemia ajunge la 13,9 mmol/l;
- Hipopotasemia ($K \leq 3$ mmol/l) se monitorizează electrocardiografic (scăderea amplitudinii undei T, denivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT mascat, de regulă, de apariția undei U) și prin analiza potasemiei din oră în oră. Aceasta este cauzată de administrarea insuficientă de potasiu sau excesului de insulină și bicarbonat.
- Alcaloza metabolică se previne prin utilizarea bicarbonatului numai dacă pH-ul este mai mic de 7,10.

- Insuficienţa cardiacă congestivă apare prin exces de lichide; se monitorizează diureza, dispneea, ralurile pulmonare, se măsoară presiunea venoasă centrală.
- Edemul cerebral, sugerat de cefalee intensă, bradicardie. Se poate trata cu dexametazonă şi manitol; se evită prin insulinoterapie cu doze mici, prudenţă în administrarea soluţiilor de bicarbonat şi a soluţiilor hipotonice la debutul tratamentului.
- Hipoxia cerebrală prin ventilaţie inadecvată şi şoc; se recomandă reducerea administrării bicarbonatului, administrare de fosfaţi şi oxigenoterapie.
- *Alte complicaţii*: accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, nefropatie acută tubulointerstiţială, colaps prin deshidratare şi acidoză intensă, tromboembolii, aspiraţia de conţinut gastric care se previne prin sonda gastrică, infecţii care sunt prevenite prin asepsia în timpul montării cateterului, sondaje urinare numai la nevoie.

Principiile fundamentale în ***tratamentul comei hiperosmolare*** sunt aceleaşi ca şi pentru coma cetoacidotică. Întrucât în coma hiperosmolară lipseşte acidoza, nu este nevoie de infuzia soluţiilor alcaline. Pentru a rehidrata organismul, în caz de hiperosmolaritate, se administrează soluţie de clorură de sodiu de 0,45% sau 0,6%. Cantitatea totală de lichid administrată prin perfuzie intravenoasă este mai mare decât în cetoacidoză, deoarece deshidratarea organismului în coma hiperosmolară este mai pronunţată decât în coma diabetică. Se recomandă de administrat circa 8 l lichid/24 ore şi numai unui număr redus de pacienţi li se vor administra până la 10 l. Regimul administrării lichidului: în primele 2-3 ore de tratament circa 3 l de lichid, ulterior viteza infuziei se scade. Pe parcursul introducerii intravenoase a lichidului este necesar controlul tensiunii venoase centrale.

Insulinoterapia comei hiperosmolare se efectuează prin următoarele metode:

1. ***Metoda tradiţională*** – utilizarea dozelor mari de insulină (actualmente această metodă aproape nu se foloseşte, întrucât prin complicaţiile eventuale cedează metodei insulinoterapiei cu doze mici.) Pe fondul infuziei soluţiei de clorură de sodiu 0,45%, se administrează 25 U insulină intravenos şi 25-30 U intramuscular (din cauza deshidratării exagerate, insulina din ţesutul adipos subcutanat se absoarbe rău). Ulterior se administrează câte 25-30 U fiecare 2 ore sub controlul glicemiei. Când nivelul

glucozei în sânge scade până la 13,9 mmol/ (250 mg/100 ml), dozele de insulină se micşorează şi se administrează peste 4 ore, iar în perfuzie intravenoasă se administrează soluţie de glucoză de 5%. Se va ţine cont de faptul că în coma hiperosmolară sensibilitatea organismului la insulină este mai mare decât în coma cetoacidotică. Pentru a preveni hipopotasemia, paralel cu infuzia soluţiei de clorură de sodiu, se va administra intravenos clorură de potasiu cu viteza de 20-30 mmol/oră.

1. Insulinoterapia cu doze mici de insulină şi corectarea tulburărilor potasiului este asemănătoare cu cea din coma cetoacidotică. Heparinoterapia este indispensabilă. După faza acută, reintoarcerea la terapia anterioară cu hipoglicemiante orale la diabeticii de tip II este posibilă în funcţie de evoluţia bolii.

Prognosticul în coma hiperosmolară este cu mult mai nefavorabil decât în cea cetoacidotică. Indiferent de progresul considerabil în tratamentul comei hiperosmolare, letalitatea rămâne înaltă şi constituie de la 15 până la 60% (în medie 35-40%).

Tratamentul comei lactoacidotice

Acidoza lactică este o urgenţă cu o mortalitate de aproape 50%. Tratamentul preventiv constă în neprescrierea biguanidelor în caz de contraindicaţii.

Tratamentul curativ vizează corectarea acidozei, combaterea şocului, hipoxiei. In cazul micşorării volumului de lichid circulant (hemoragie) şi de hipotonie arterială, se va aplica transfuzia plasmei, sângelui şi substituenţilor sanguini. În caz de şoc, se prescriu suplimentar agenţi vasopresori, însă utilizarea catecolaminelor cu acest scop este contraindicată, acestea influenţând acumularea lactatului în organism. Se va indica *izadrină* (*novodrina*, *izoproterenol*), care exercită acţiune inotropă pozitivă asupra inimii şi acţiune vasodilatatoare asupra vaselor periferice.

Izadrina se administrează prin perfuzie intravenoasă în soluţie de glucoză de 5%, reieşind din raţionamentul 0,5-5 μg (0,0005-0,005 mg) pe minut. Poate fi folosită izadrina în comprimate a câte 0,005 g (se ţine în cavitatea bucală până la dizolvarea deplină).

În asocierea lactoacidozei cu cetoacidoza diabetică, se efectuează insulinoterapia. În lactoacidoza pe fond de fenformină, insulinoterapia se asociază cu glucoză.

Se aplică terapia intensivă cu scopul corecției acidozei, folosind infuzie de bicarbonat de sodiu într-o cantitate de până la 2000-2300 mmol. Atunci când perfuzia îndelungată a bicarbonatului este contraindicată (insuficiență cardiovasculară), corecția acidozei se realizează cu ajutorul dializei peritoneale sau al hemodializei cu dializat alactic.

În acidoza extrem de pronunțată se recomandă administrarea intravenoasă în jet a 45 mmol de bicarbonat de sodiu (45-50 ml soluție de bicarbonat de 8,5%). Ulterior, în decursul primelor 3-4 ore, se vor utiliza până la 180 mmol bicarbonat. Pe parcursul perfuziei se va efectua controlul ECG, nivelului de potasiu, calciu în sânge și EAB, se va determina tensiunea venoasă centrală.

În insuficiența cardiovasculară sau în infarctul miocardic, când folosirea bicarbonatului este contraindicată, pentru combaterea acidozei se utilizează *trisamina* (*trioximetilaminometan*, *triolamină*, *tris-tampon*). Preparatul în cauză pătrunde în celulele organismului mai rapid decât bicarbonatul, având priorități comparativ cu ultimul, îndeosebi în primele ore de tratament al acidozei extrem de pronunțate, când pH-ul sanguin este sub 6,9. Trisamina scade concentrația ionilor de hidrogen și mărește rezerva alcalină a sângelui. Se administrează intravenos, sub formă de soluție de 3, 66%, circa 500 ml soluție pe oră. Doza maximă a preparatului nu va depăși 1,5 g/kg corp pentru 24 ore.

Albastrul de metilen de asemenea leagă ionii de hidrogen, răpindu-i de la coenzima oxidată NADH și convertind-o pe aceasta în NAD, ceea ce se manifestă prin diminuarea formării lactatului și transformarea lui în piruvat. Se administrează intravenos, sub formă de soluție de 1% câte 1-5 mg/kg corp. Efectul se manifestă după 2-6 ore și persistă până la 14 ore.

Există date privind tratamentul reușit al lactoacidozei cu *dicloracetat*, care activează piruvatdehidrogenaza intensificând astfel transformarea lactatului în piruvat.

Prognosticul în lactoacidoză este nefavorabil, mortalitatea atingând circa 70-80%.

În lactoacidoza indusă de administrarea fenforminei, letalitatea este mai mică (circa 40-50%).

Prognosticul depinde de gradul de manifestare al acidozei și de concentrația lactatului în sânge. Când conținutul acestuia este mai mare de 4 mmol/1, letalitatea crește până la 90-98%. Cu cât mai reușit și intensiv se efectuează alcalinizarea organismului, cu atât mai favorabil este prognosticul.

Prelegerea 16

GONADELE

Testiculul

Testiculul endocrin la adult reprezintă un organ ovoid cu dimensiunile de 3,5-5,5 x 2,0-3,0 cm. El exercită funcția endocrină prin secreția de androgeni şi reproductivă prin spermatogeneză.

Funcția endocrină este asigurată de:

1. *Celulele Leydig* care produc hormoni sexuali:
   - androgeni: testosteron (T) şi dihidrotestosteron (DHT);
   - cantități foarte reduse de 17-β-estradiol şi progestageni;
   - celulele Leydig secretă şi mici cantități de oxitocină, lipotropină, β-endorfină, angiotenzină şi prostaglandine.
2. *Celulele Sertoli*, paralel cu spermatogeneza exercită şi funcția de hormonogeneză, producând hormoni polipeptidici:
   - hormonul de inhibiție müleriană (MIH);
   - inhibinele A şi B.

Biosinteza androgenilor presupune următoarele etape: colesterol → 17-0H-pregnenolon→ 17-OH-progesteron→ androstendion→ testosteron. Controlul biosintezei este asigurat de hormonul luteinizant (LH). Testiculele produc zilnic circa 10-20 mg de T şi în cantități mai reduse DHT, androsteron şi androstendion.

Transportul plasmatic al hormonilor este asigurat în proporție de 98% de proteinele de transport (SHBG - *sex hormon binding globulin*, reprezentate de globuline – 44% şi albumine – 54%) şi doar 2% din total circulă în stare liberă. Sinteza proteinelor de transport este stimulată de hormonii tiroidieni şi estrogeni, şi inhibată de T.

Metabolismul testosteronului constă în transformarea lui la nivelul ficatului în 17-cetosteroizi urinari (androsteron şi etiocolanolon), iar a DHT – în androstendiol şi androstentriol.

La nivelul celulelor țintă, T acționează direct ori prin conversia în DHT (un metabolit cu mult mai activ) prin intermediul fermentului 5-α-reductaza. În unele țesuturi (ficat, creier, țesutul celuloadipos), T este

aromatizat în estradiol. La nivelul creierului estrogenii determină comportamentul sexual masculin. Din totalul de androgeni la bărbați, 2/3 le revin testiculelor şi 1/3 – corticosuprarenalelor (prin dehidroepiandrosteron şi androstendiol).

Acțiunile fiziologice ale androgenilor

Testosteronul separat, iar la unele etape ale funcției testiculare prin asociere cu DHT ori cu estradiolul, stimulează instalarea sexului neurohormonal masculin prin dezvoltarea ductelor Wolff şi formarea organelor genitale interne, inhibiția definitivă a secreției ciclice a gonadoliberinei (RH-LH) şi conservarea secreției tonice (lunile IV-VI prenatal), sexualizarea neuro-comportamentală a hipotalamusului, dezvoltarea completă a organelor genitale interne şi externe (OGI şi OGE), inițierea şi menținerea spermatogenezei, stimularea libidoului şi potenței.

Complexul dihidrotestosteron-receptor (DHT-R) reglează virilizarea prenatală a sinusului urogenital, organelor genitale externe la pubertate, stimulează creşterea pilozității androgen-dependente după modelul masculin şi este responsabil pentru dezvoltarea şi menținerea semnelor sexuale secundare pe tot parcursul vieții.

Testosteronul accelerează creşterea în înălțime la pubertate, dar pe măsura creşterii secreției spre finele pubertății favorizează osificarea cartilajelor de creştere. Testosteromul, de asemenea, stimulează dezvoltarea scheletului centurii scapulare, muşchilor pectorali şi ai umărului, instalarea morfotipului masculin, favorizează eritropoieza. Asupra metabolismului proteic T are un efect anabolic puternic, stimulează retenția de azot în organism, inhibă catabolismul proteic. În ceea ce priveşte metabolismul lipidic, are un efect aterogen prin creşterea lipidelor microdisperse (LDL) şi scăderea celor macrodisperse (HDL), intensifică utilizarea şi distribuția țesutului adipos de tip android. Influența asupra metabolismului glucidic se manifestă prin sporirea acumulării glicogenului şi ATP-ului în muşchi, iar a celui mineral – în favorizarea reținerii calciului în oase.

Controlul hipotalamo-hipofizar al secreției de androgeni testiculari

La bărbați este conservată numai funcția centrului cu secreție tonică a RH-LH din hipotalamusul medio-bazal, care constă în unde secretorii cu o anumită amplitudă și o durată de 8-16 minute, repetate la interval de 90-120 de minute.

Undele RH-LH (GnRH – gonadotropin realising hormon) stimulează producerea și eliberarea de LH din depozitul celulelor gonadotrope adenohipofizare, care la nivelul celulelor Leydig stimulează captarea colesterolului, activează fermentul 20-22 desmolaza, și, respectiv, sinteza de androgeni. Prin mecanismul feed-back, testosteronul inhibă secreția LH, iar prin acțiune la nivelul hipotalamusului inhibă eliberarea GnRH (după aromatizarea T în estradiol). T reduce amplitudinea și frecvența undelor pulsatile de secreție a GnRH, iar estradiolul reduce amplitudinea lor.

Controlul spermatogenezei

Eliberarea de GnRH, paralel cu LH-ul, stimulează producerea și eliberarea FSH-ului, necesar pentru inițierea spermatogenezei la pubertate și pentru dezvoltarea completă a spermatidelor pe parcursul vieții.

În cadrul sistemului hipofiză-tubi seminiferi, controlul feed-back este asigurat de inhibinele A și B, care au proprietatea de a inhiba secreția de FSH fără a afecta pe cea a LH. Celulele Sertoli dispun de o informare permanentă asupra cantității și intensității spermatogenezei, iar la obținerea efectului scontat secretă inhibine, care influențează negativ FSH-ul. Celulele Sertoli au calitatea de a aromatiza androgenii în estradiol care la fel inhibă secreția de FSH.

Hormonul FSH stimulează formarea receptorilor pentru LH în celulele Leydig, influențează producerea de androgeni (T și DHT), necesari pentru stimularea meiozei și menținerea spermatogenezei inițiate de FSH.

La nivelul celulelor Sertoli, FSH induce producția unei proteine de transport similare cu SHBG denumită ABP (androgen Einding protein), care asigură transportarea T și DHT de la nivelul celulelor Leydig spre tubii seminiferi, unde androgenii ating concentrații mari necesare pentru spermatogeneză.

Hormonii gonadotropi (FSH şi LH) acţionează sinergic. Pentru obţinerea efectului scontat, creşterea secreţiei uneia din gonadotropine necesită şi un nivel bazal al secreţiei celeilalte, prin urmare lipsa secreţiei uneia din ele nu va permite acţiunea completă a altei gonadotropine.

Secreţia testosteromului variază şi manifestă ritmicitate sezonieră, lunară, nictemerală etc. Variaţiile circadiene de secreţie ale testosteronului se prezintă astfel:

- variaţiile circorare datorită secreţiei pulsatile de Gn-LH;
- variaţiile nictemerale reprezentate printr-un pic maximal între orele 5.00 şi 9.00 şi o scădere între orele 24.00 şi 4.00;
- variaţii circanuale cu titru maxim în luna mai.

Explorarea funcţiei testiculelor

Se determină dezvoltarea scheletului, musculaturii caracteristice morfotipului masculin. Raportul segmentului biacromial faţă de cel bitrohanterian este mai mare decât unitatea, iar între anvergura braţelor şi înălţime – 0,96; distanţa vertex-pubis ≥ pubis-sol. Penisul la naştere e de 3 cm, majorându-se lent până la 5-6 cm la 11-12 ani, şi 8-10 cm în stare de flaciditate la adult. Dimensiunile testiculului adult sunt de 3,5-5,5 x 2-3 cm, dur-elastic, dureros la palpare. Scrotul este bine dezvoltat, hiperpigmentat, plicaturat. Norme absolute referitor la dimensiunile penisului şi testiculilor nu există.

Se vor aprecia distribuţia ţesutului adipos, vocea, pilozitatea sexual dependentă.

Evaluarea paraclinică

- În cazul suspectării unei disgenezii gonadale se va determina cromatina sexuală, cariotipul.
- Prin metodele radio-imunologice se determină concentraţia plasmatică a hormonilor: FSH, LH, T, DHEA (dehidroepiandrosteronul de origine corticosuprarenală), estradiolul.
- Metaboliţii androgenilor – 17-cetosteroizii.
- Laparascopia, laparatomia (în cazul retenţiei abdominale a testiculelor).
- Biopsia testiculară.
- Vârsta osoasă.

• Spermatograma.
• Teste dinamice.

A. Testul de stimulare cu LH-RH. Prin testul de stimulare cu LH-RH se determină rezerva adenohipofizară de a produce LH şi FSH. Se administrează LH-RH 100 μg i/v în bolus. Creşterea valorilor gonadotropinelor de 2-3 ori la un interval de 30 şi 120 de minute de la administrare pledează în favoarea hipogonadismului de origine hipotalamică.

B. Testul cu gonadotropină corionică. Se administrează 4 zile (la pubertat 4000UI, la copil 100UI/kg, la adult 5000UI/m^2). Secreţia de testosteron creşte în hipogonadismul central.

C. Testul de stimulare cu clomifen (antiestrogen) care stimulează eliberarea LH-RH. Se determină secreţia de T, FSH şi LH înainte şi după 10 zile de administrare zilnică a 100 mg clomifen citrat. În normă, secreţia acestor hormoni creşte semnificativ, în hipogonadismele hipogonadotrope – fără modificări, în cele hipergonadotrope valorile FSH şi LH cresc exagerat, T – nu se modifică.

Ovarele

Ovarele mature au dimensiunile de 2,5 x 2,0 x 1,0 cm şi greutatea de 4-8 gr. Exercită funcţia de reproducere prin ovogeneză şi producţia de hormoni sexuali: estrogeni, progesteron şi mici cantităţi de androgeni, de asemenea activina şi inhibinele A şi B.

Biosinteza estrogenilor are loc după „principiul celor două celule" prin aromatizarea androgenilor. Teaca internă conţine receptori pentru LH şi enzime pentru biosinteza androgenilor, care sunt preluaţi de teaca granuloasă, unde sunt receptori pentru FSH, şi aromatizaţi în estradiol.

Transportul plasmatic este asigurat de SHBG, care cuplează în marea majoritate capitalul de estrogeni circulanţi. În stare liberă circulă doar estrogeni 1,8%, progesteron 0,65% şi androgeni 1,3%. Sinteza proteinelor de transport este stimulată de estrogeni şi hormonii tiroidieni.

Estradiolul este convertit în estronă, apoi estriol la nivelul hepatic, eliminat cu urina. Progesteronul este convertit în pregnandiol şi excretat de rinichi.

Acțiunile fiziologice ale estrogenilor și progesteronului

Estrogenii stimulează:

- creșterea miometrului și dezvoltarea receptorilor pentru oxitocină;
- peristaltismul trompelor;
- proliferarea stratului funcțional al endometrului, a vaselor și gonadelor;
- producția mucusului colului uterin;
- proliferarea și maturarea epiteliului vaginal;
- proliferarea stromei și ductelor mamare;
- instalarea caracterelor sexuale secundare la pubertate feminine și conservarea lor pe parcursul vieții;
- creșterea osoasă și închiderea cartilajelor de creștere.

Efectul metabolic al estrogenilor:

- stimulează sinteza multor enzime și proteine, în special a celor de transport;
- reduc toleranța la glucide;
- efect antiaterogen (reducerea LDL și colesterolului, creșterea HDL);
- reduc rata de resorbție osoasă;
- retenție de sodiu și apă;
- reduc temperatura bazală.

Acțiunea progesteronului:

- inhibă creșterea miometrului, reduce excitabilitatea;
- inhibă creșterea endometrului, reduce conținutul de apă, sare și mucusul cervical, favorizează exfolierea epiteliului vaginal;
- stimulează dezvoltarea glandulară, secreția și acumularea produșilor nutritivi, conferă endometrului aspect „secretor";
- stimulează proliferarea acinilor glandulari;
- crește temperatura bazală;
- reduce toleranța la glucoză.

Androgenii sunt secretați de către stroma ovariană, însă cea mai mare parte este produsă de suprarenale. Acțiunea lor constă în instalarea pubertății, intensificarea proceselor anabolice, creșterea libidoului la femeia adultă. Sub aspect hormonal, organismele sunt ambiguie.

Relaxina – produs al corpului galben, important în perioada nașterii (relaxează ligamentele bazinului și colul uterin).

Inhibina reduce FSH şi potenţează LH. *Activina* potenţează acţiunea FSH, reduce LH (producţia de androgeni).

Controlul hipotalamo-hipofizar al funcţiei ovariene

La femeie sunt păstraţi ambii centri de secreţie a Gn-RH formaţi încă în perioada prenatală. Centrul tonic secretă Gn-LH într-un ritm similar celui bărbătesc. Centrul secreţiei ciclice tutelează evoluţia ciclului menstrual.

Reglarea hormonală a ciclului menstrual

Cu 1-2 zile până la finele ciclului menstrual şi începutul unui nou ciclu ovarian, concentraţia serică a estrogenilor este foarte redusă, declanşând prin mecanism feed-back negativ secreţia de Gn-RH de la nivelul centrului tonic hipotalamic. Adenohipofiza reacţionează prin secreţia crescută de FSH şi ceva mai redusă de LH. Dezvoltarea foliculului este în strictă dependenţă de FSH, dar necesită şi secreţie bazală de LH. Biosinteza estrogenilor foliculari are loc după „principiul celor două celule": teaca internă prezintă receptori pentru LH care influenţează acumularea colesterolului şi biosinteza androgenilor, ultimii vor fi preluaţi de teaca granuloasă, unde sunt amplasaţi receptorii pentru FSH, care prin activarea aromatazei îi va transforma în estradiol. Creşterea secreţiei FSH durează cel mult 5-7 zile, timp necesar pentru selectarea foliculului dominant, intensificarea sintezei estradiolului, care prin mecanismul feed-back va atenua secreţia de FSH, şi respectiv, dezvoltarea altor foliculi. Estrogenii stimulează la rândul lor formarea receptorilor şi sporesc sensibilitatea lor faţă de gonadotropine.

În perioada preovulatorie creşterea exponenţială a estrogenilor declanşează prin feed-back pozitiv descărcarea de Gn-RH urmată de eliberarea masivă de LH şi simultan de FSH, care induc fenomenele caracteristice ovulaţiei (ziua a 14-a).

După ovulaţie, FSH şi LH cresc din nou stimulând producţia de estrogeni şi progesteron de către corpul galben. Atingând valori maximale la 7 zile după ovulaţie (ziua 21 de ciclu), prin feed-back negativ determină inhibiţia FSH şi LH. În cazul în care nu s-a produs fecundaţia, corpul galben involuiază, concentraţiile de estrogeni şi progesteron se reduc şi survine menstra.

Explorarea funcției ovariene

Explorarea funcției ovariene implică punerea în evidență a modificărilor ciclice suferite de receptorii genitali în cursul unui ciclu ovarian sub influența fluctuațiilor estrogenilor și progesteronului.

Testele de explorare:

- temperatura bazală,
- mucusul cervical;
- frotiuri vaginale;
- biopsia endometrului;
- ultrasonografia;
- laparoscopia;
- 17-CS urinari;
- determinarea concentrației plasmatice a FSH, LH, prolactinei, estradiolului, progesteronului, androgenilor (testosteron, DHEA) și a metaboliților urinari ai acestora (estrogeni urinari, 17-CS, pregnandiol).

Dozările hormonale vor fi efectuate în funcție de fazele ciclului menstrual (de regulă în faza foliculară – ziua 7-a și luteală –ziua 17-a).

Testele dinamice

1. *Testul la progesteron.* În caz de amenoree, se administrează 75mg *progesteron* i/m sau 10mg *medroxiprogesteron* timp de 5 zile. Testul este pozitiv (sângerare de intensitate direct proporțională cu gradul de impregnare cu estrogeni) în anovulația din boala polichistică ovariană și unele hiperprolactinemii.

2. *Testul la estroprogestative.* Administrarea unei asociații de estrogeni și progesteron timp de 21 zile este urmată de sângerare (endometrul este prezent) în deficitul estroprogesteronic. Testul este negativ în agneziile canalelor Muller.

3. *Testul la clomifen* (100 mg citrat de clomifen 5 zile). Testul determină ovulație documentată biochimic, clinic, ecografic în boala polichistică ovariană. Este negativ în afectările hipotalamo-hipofizare.

4. *Testul la Gn-RH* (100 μgr) cu dozare de FSH/LH bazal, la 30 și 60 minute. Crește LH și FSH de cel puțin 2 ori. Testul este pozitiv în anomaliile hipotalamice și negativ în cele hipofizare. În boala polichistică ovariană, LH crește exploziv, iar FSH nu se modifică.

5. În cazul suspectării unei disgenezii sexuale, se va determina cromatina sexuală, cariotipul, vârsta osoasă.

Sexualizarea organismului uman

În instalarea dimorfismului sexual se disting mai multe etape. Din momentul fecundaţiei şi până la sfârşitul lunii a V-a de dezvoltare intrauterină, într-o succesiune riguroasă, se formează: sexul genetic, sexul gonadic al tractului genital intern, al organelor genitale externe şi al comportamentului sexual. Gonada incipientă sau progonada este comună pentru ambele sexe primele 6 săptămâni şi este alcătuită din două straturi: cortical – viitorul ovar, şi medular – viitorul testicul şi parcurge perioada neutrală de dezvoltare. Instalarea sexului neuro-hormonal masculin începe din săptămâna a 7-a, când gonada parcurge perioada specifică de dezvoltare.

Sexul cromozomial este condiţionat de prezenţa sau absenţa genei SRY (*sex region* „Y"), situată pe braţele scurte ale cromozomului „Y". Sub influenţa SRY are loc dezvoltarea testiculului fetal, care prin secreţia de testosteron operează dezvoltarea ductelor Wolff (precursorul organelor genitale masculine), iar prin hormonul antimullerian atrofiază ductele mulleriene din care se dezvoltă organele sexuale feminine. În lipsa genei SRY, cordoanele stratului medular se atrofiază, dezvoltându-se necondiţionat cele din stratul cortical cu evoluţie spre morfotipul feminin. Fiecare testicul masculinizează prin efect loco-regional organele genitale interne (OGI) de partea sa. Deci, masculinizarea OGI se operează în prezenţa competentă a testiculului fetal respectiv. Dezvoltarea OGI masculine începută către luna 2-a este terminată către sfârşitul lunii a 3-a. Până atunci organismul este bisexual, deoarece posedă şi ducte masculine (Wolff), şi ducte feminine (Muller).

Sexul neuro-hormonal masculin se definitivează în lunile IV-VI de dezvoltare intrauterină prin diferenţierea organelor genitale externe (OGE), inhibiţia definitivă a centrului ciclic de secreţie a GnRH din aria preoptică şi conservarea funcţiei centrului de secreţie tonică din hipotalamusul medio-bazal (sexualizarea neuro-comportamentală).

La naştere, concentraţia plasmatică a T la băieţii nou-născuţi echivalează cu cea a bărbaţilor adulţi. Mecanismul feed-back hipotalamus-hipofiză-testicule, conservat din lunile IV-VI de dezvoltare intrauterină este păstrat pe parcursul primului an de viaţă, spre finele căruia este abandonat (se instalează „pauza hormonală") şi se reinstalează în ajunul pubertăţii, la 11-12 ani.

La fete funcționarea centrului de secreție tonică începe la 10-11 ani, iar de secreție ciclică la 12-14 ani, până atunci durează pauza hormonală.

Defectele sexualizării masculine prenatale sunt în strictă dependență de termenul și intensitatea acțiunii factorului patogenic, care oprește dezvoltarea sexuală în continuare.

În cazul absenței sau afectării genei SRY în săptămânile VI-VII de sarcină, la debutul instalării sexului masculin, în lipsa testiculului fetal și secreției de medularină (testosteron) pentru stimularea ductelor Wolff, și factorului antimuller pentru inhibarea ductelor Muller, dezvoltarea sexului parcurge necondiționat varianta nereușit feminină (al doilea cromozom „X" este strict necesar în gonadogeneză). Sexul gonozomal „XO", alături de 44 autozomi permite viabilitatea produsului de concepție, dar fără structurarea gonadei. În schimb, formula cromozomială 44YO este neviabilă. Totodată, cromozomului X (în ambele sexe) îi revine rolul controlului sintezei proteinelor de transport citozolic pentru hormonii sexuali, inclusiv pentru testosteron, și este purtătoarea întregii informații pentru funcționarea organismelor de ambele sexe.

Tulburările organogenezei OGI apar numai la bărbați și în raport cu incompetența testiculului fetal, au aspect diferit:

- OGI feminine din ambele părți (testiculi incompetenți sau absenți);
- OGI de o parte masculine, controlateral feminine;
- OGI hermafrodite (coexistența de derivate wolffiene și mulleriene);
- OGI absente („testicul feminizant").

Dezvoltarea OGE masculine din mugurii perineali și sinusul urogenital este în strictă dependență de hormonii androgeni. În absența lor (ca la femeia normală) direcționarea lor va decurge în sens feminin.

Dacă se secretă o cantitate de androgeni sub nivelul normal, masculinizarea OGE va fi incompletă, rezultând un amestec de elemente masculine cu cele feminine, o „intersexualitate"a OGE de grade variate.

Diferențierea sexuală în perioada intrauterină rămâne neperturbată în lipsa ovarelor, deoarece gonadele intacte sunt necesare doar pentru instalarea semnelor sexuale masculine.

Există trei tipuri de sex: *cromozomial* (XX ori XY), *gonadal* (prezența ovarelor ori testiculelor) și *psiho-social* (determinat de educația în familie și societate).

Pubertatea

Pubertatea este stadiul dezvoltării umane în care se produce maturizarea sexuală şi achiziţionarea fertilităţii prin instalarea la fete şi reinstalarea la băieţi a funcţiei axului hipotalamus-hipofiză-gonadă, şi creşterea secreţiei hormonilor sexuali.

Axul hipotalamus-hipofiză-gonadă şi fenomenele de feed-back sunt formate şi funcţionale încă din cursul vieţii uterine destinat să reprime complet funcţia acestuia. În timpul copilăriei, organismul dispune de un control strict al axului gonadic destinat să reprime complet funcţia acestuia până în momentul în care organismul atinge un anumit nivel de maturare somatică. Acest mecanism, care funcţionează independent de prezenţa gonadei, inclusiv la copiii agonadici, îşi exercită acţiunea prin intermediul inhibiţiei centrului hipotalamic care reprezintă generatorul secreţiei tonice de Gn-RH.

Declanşarea pubertăţii este anticipată de amplificarea funcţiei corticosuprarenalelor, care pun la dispoziţie o sursă de steroizi meniţi să sensibilizeze structurile implicate în determinismul pubertăţii.

La fete pubertatea începe sub influenţa secreţiei tonice de Gn-RH la vârsta de 11 ani şi parcurge patru stadii succesive: *telarha*, *pubarha*, *adrenarha* şi se încheie la 14-15 ani o dată cu instalarea ultimului stadiu – *menarha* prin funcţionarea centrului de secreţie ciclică a Gn-RH. Paralel se instalează fenotipul feminin prin repartiţia stratului celulo-adipos etc. La fete se consideră repere de stadializare dezvoltarea sânilor (telarha) şi gradul de dezvoltare a pilozităţii pubiene (pubarha). Primele menze pot fi neregulate, anovulatorii. Pe parcurs acestea devin regulate şi pe la 16 ani, sub influenţa concentraţiei crescute de estrogeni, se închid zonele de creştere.

Evoluţia pubertară a băieţilor debutează la 12 ani şi se apreciază în raport cu dezvoltarea musculaturii, pilozităţii pubiene, instalarea fenotipului masculin, pilozităţii androgen dependente, spermatogenezei şi închiderea zonelor de creştere la 17-18 ani.

Pubertatea avansată

În funcţie de condiţiile climaterice, factorul etnic, condiţiile de viaţă, alimentaţie, la unii copii poate interveni pubertatea avansată, care se admite în limitele de 2-3 ani prematur (la fete după vârsta de 8 ani, la băieţi după 9

ani). La fete cea mai frecventă stadie pubertară avansată este telarha, dar pot fi prezente şi celelalte. De regulă, dimensiunile sânilor nu evoluează rapid şi nu depăşesc 5 cm în diametru. La băieţi mai devreme se măresc organele genitale şi pilozitatea pubiană. Aceşti copii necesită o investigare pentru a exclude o patologie a gonadelor, un factor extragonadal, ori de origine centrală. În cazul excluderii unei atare patologii şi evoluţiei lente a semnelor pubertăţii, aceşti copii nu necesită tratament, deoarece, pe parcurs natura le va aranja pe toate la locul lor. Unicul lor inconvenient este că vor rămâne hipostaturali din cauza osificării mai rapide a zonelor de creştere sub influenţa hormonilor sexuali.

Pubertatea precoce

Pubertatea precoce se caracterizează prin apariţia oricărui semn de pubertate sau maturare sexuală completă la o vârstă prematură: pentru fete sub 8 ani, pentru băieţi sub 9 ani.

Clasificarea:

1. Pubertatea precoce veritabilă, Gn-RH dependentă este determinată de activarea prematură a secreţiei tonice de gonadoliberină şi declanşarea prematură a pubertăţii cu semne exclusiv izosexuale, caracteristice sexului cromozomial şi gonadal.
2. Pseudopubertatea precoce este de origine Gn-RH independentă şi este determinată prin alte mecanisme, fie o activare independentă a gonadei, sau de hormoni sexuali de provenienţă extragonadală, fără activarea axului hipotalamus-hipofiză. Aceasta se împarte în:
   - pseudo-pubertate precoce izosexuală în concordanţă cu sexul cromozomial şi gonadal al individului;
   - heterosexuală – în sensul opus sexului (feminizarea la băieţi şi masculinizarea la fetiţe).

Pubertatea precoce adevărată poate fi provocată de diferite tumori, traumatisme, maladii inflamatorii, defecte de dezvoltare a hipotalamusului, iradiere. Poate fi secundară hipotiroidiei congenitale netratate sau absenţei tratamentului sindromului adreno-genital congenital. Falsa pubertate precoce izosexuală prin feminizare la fetiţe este cauzată de chisturi ovariene secretante de estrogeni, tumori benigne şi maligne (cu celule tecale sau granuloase), secretante de estrogeni la nivelul ovarului sau suprarenalei, la fel şi de factorul iatrogen (estrogeni).

Falsa pubertate precoce izosexuală prin masculinizare la băieţi este cauzată de sindromul adreno-genital (defect fermentativ de C-21-hidroxilaza, C-11-hidroxilaza), tumori secretante de gonadotropină corionică, tumori secretante de androgeni la nivelul suprarenal ori testicular.

Falsa pubertate heterosexuală prin virilizare la fetiţe apare în sindromul adreno-genital congenital, tumorile ovariene sau suprarenale androgen–secretante, pot fi şi de origine iatrogenă (expunere la androgeni).

Forma heterosexuală prin feminizare la băieţi este prezentă în tumorile suprarenaliene ori testiculare secretante de estrogeni sau de origine iatrogenă.

Pubertatea precoce, indiferent de origine, determină avansul statural şi de vârstă osoasă, care compromit talia finală prin fuziunea precoce a cartilajelor de creştere şi perturbări emoţionale rezultate din dezvoltarea caracterelor sexuale în absenţa unei maturizări somatice şi intelectuale adecvate.

Anamneza cazurilor trebuie să fie detaliată, incluzând medicaţia eventuală (se va atrage atenţia la anabolizantele de sinteză administrate copiilor).

Valorile FSH şi LH corespunzătoare pubertăţii normale şi răspunsul pozitiv la Gn-RH pledează în favoarea pubertăţii precoce veritabile gonadotrop-dependente, iar valorile scăzute - pentru cea falsă.

Eficienţa tratamentului, după constatarea cauzei, depinde cât de timpuriu a fost diagnosticată afecţiunea.

În cauzele idiopatice terapia este reprezentată de analogii agonişti de GnRH.

Se poate folosi:

- *medroxiprogesteron* - progestativ de sinteză cu efect antigonadotrop;
- *androcur* (*cyproteronacetat*) cu acţiune de frânare a secreţiei hipofizare de gonadotropi şi de blocare a 5-α-reductazei;
- *danol* (*danazol*) – efect antigonadotrop;
- *lupron* –agonist Gn-RH.

Pubertate întârziată

Despre pubertatea întârziată se vorbeşte atunci când dezvoltarea pubertăţii întârzie cu cel mult doi ani. Ea însoţeşte, de regulă, retardul fizic, şi este cauzată de condiţiile de viaţă, starea socială, economică şi, în special, alimentaţia dezechilibrată, carenţa alimentelor proteice.

Pubertatea întârziată constituțională, familială, este determinată genetic și apare mai frecvent la băieți. Diagnosticul se bazează pe eliminarea cauzelor organice și prezența cazurilor similare în familie.

Se admite întârzierea vârstei osoase față de cea cronologică cu cel mult 2 ani, atunci când ele corespund, fiind foarte posibilă o cauză organică.

În examenul paraclinic se recurge la dozările hormonilor sexuali, gonadotropinelor, testul de stimulare cu Gn-RH, ultrasonografie.

Atunci când întârzierea dezvoltării nu depășește doi ani, acești copii sunt luați sub observație și se recomandă ameliorarea condițiilor de viață, alimentație echilibrată, sport.

În unele cazuri, în special în subponderabilitate, se recomandă anabolizantele de sinteză, și, selectiv, tratament cu gonadotropină corionică. La fete poate fi aplicat tratament cu estrogeni și eventual cu progestine, pentru scurtă durată.

Insuficiența gonadică

Tabloul clinic în insuficiența gonadică depinde de tipul gonadei, vârsta la care survine, intensitatea și determinismul insuficienței.

Ovarul participă activ la procesele de feminizare începând cu perioada pubertară asigurând menținerea feminității pe parcursul vieții.

Procesul de masculinizare este determinat de prezența testiculelor competente la toate etapele sexualizării postorhigenetice: masculinizarea ductelor interne, a organelor genitale externe, masculinizarea hormonală pubertară și menținerea comportamentului sexual masculin. După cum s-a menționat, factorul patogenic în perioada prenatală va opri dezvoltarea în continuare a sexului masculin la momentul acțiunii sale: de la feminizare, indiferent de sexul genetic în primele 7-8 săptămâni, până la diferite grade de intersexualitate în continuare, pubertatea va fi absentă sau cu o masculinizare insuficientă, ori pierderea caracterelor de masculinizare în perioada postpubertară.

Întrucât rolul ovarului se limitează doar la feminizarea pubertară și postpubertară, insuficiența ovariană va afecta doar feminizarea acestor etape.

Intensitatea insuficienței gonadice depinde de gradul de afectare a gonadei (total - agonadism, sau parțial – hipogonadism), de sexul gonadei și de vârsta la care apare dereglarea. În ceea ce privește testiculul, anorhita intrauterină face imposibilă masculinizarea ductelor interne și/sau externe,

astfel că ele se dezvoltă după model feminin; în cea prepubertară anulează masculinizarea pubertară şi în cea postpubertară determină involuţia completă a caracterelor sexuale masculine.

Hipoorhitia intrauterină face ca organele genitale interne şi/sau externe să se dezvolte ambisex, cea prepubertară induce masculinizare incompletă, iar în cea postpubertară – dispariţia parţială a caracterelor specifice masculine.

Anovaria prepubertară anulează feminizarea pubertară, iar cea postpubertară determină involuţia totală a caracterelor de feminizare. Hipoovaria prepubertară iniţiază un proces de feminizare pubertar atenuat şi incomplet, iar cea postpubertară – involuţia parţială a feminizării dobândite.

Determinismul insuficienţei gonadice constă în faptul că acestui sindrom i se pot asocia şi alte semne, proprii cauzei care-l produc: tulburări genetice, hipotalamice, endocrine, tumorale, inflamatorii, etc.

Forma cea mai pură (cvasiexperimentală) a insuficienţei gonadice o constituie sindromul de castrare.

Clasificarea hipogonadismului:

Hipogonadismul primar (hipergonadotrop):

1. Prepubertar:
    - congenital;
    - dobândit.
2. Postpubertar.

Hipogonadismul secundar (hipogonadotrop):

1. Hipofizar (secundar).
2. Hipotalamic (terţiar).

Etiopatogenia hipogonadismului

Cele mai frecvente cauze comune pentru ambele variante de hipogonadism primar congenital (feminin şi masculin) sunt disgeneziile gonadice. Specific pentru forma feminină este faptul că în absenţa unuia din cromozomi gonada (ovarul) se dezvoltă, dar involuiază prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak* gonadă). Dintre cauzele comune pentru hipogonadismul masculin şi feminin fac parte: infecţiile intrauterine (tricomonaza, gonoreea, luesul, tbc etc.), afecţiunile virotice, parotita epidemică, în special la băieţi, traumatismele, tratamentul hormonal, radiaţia, factorul autoimun, dereglarea biosintezei hormonilor sexuali etc.

Pentru hipogonadismul masculin drept cauze mai sunt: sindromul Klinefelter, sindromul Turner varianta masculină, sindromul bărbaţilor XX, prezenţa SRY pe unul din braţele cromozomului X, sindromul de insensibilitate parţială la androgeni (sindromul Reifeinstein).

Hipogonadismul primar prepubertar dobândit poate fi cauzat de: traume, timori, afecţiuni virotice, agresie autoimună, castraţie etc.: cea postpubertară – castraţie, traume, tumori, agresie autoimună etc.

Hipogonadismul secundar şi terţiar sunt cauzate de afecţiuni hipotalamice tumorale, traumatice, infiltrative, iradiere craniană, neuroinfecţii, adenoame hipofizare, hemocromatoză, etc.

Patogenia hipogonadismului primar şi de origine centrală este în funcţie de tipul gonadei, vârsta la care apare şi intensitatea afecţiunii.

Tabloul clinic

Pentru hipogonadismul primar prepubertar masculin, forma congenitală caracteristică poate fi intersexualitatea şi/sau absenţa ori atenuarea pubertăţii, în funcţie de vârstă. Cât priveşte varianta feminină, ţinând cont de faptul că ovarul se afirmă funcţional abia în perioada prepubertară, depistarea se va face anume la adolescenţă prin lipsa sau atenuarea pubertăţii.

Specific pentru ambele variante este saltul statural pubertar exagerat (circa 1 cm pe lună) şi instalarea proporţiilor constituţionale eunucoidiene: talie înaltă, cap relativ mic, înfipt pe un gât lung subţire, umeri înguşti, musculatură slab dezvoltată, brâu înalt, cutie toracică îngustă, scurtă, trunchi scurt şi extremităţi exagerat de lungi. Această disproporţie apare din cauza carenţei ori lipsei totale de hormoni sexuali care în perioada pubertară stimulează avansul statural, iar pe măsura maturizării somatice şi sexuale închid zonele de creştere, servind drept frână pentru acest proces.

În cazul lipsei tratamentului ori depistării întârziate, pubertatea nu se va instala nicicând, zonele de creştere vor rămâne încă mulţi ani deschise, deşi creşterea în continuare încetineşte, ne mai vorbind de infertilitate şi lipsa comportamentului sexual.

În hipogonadismul primar postpubertar constituţia este proporţională, zonele de creştere închise, intervine doar involuţia semnelor sexuale dobândite la pubertate.

Diagnosticul pozitiv se pune în baza datelor clinice (anamneză, date obiective) şi paraclinice care vor fi în funcţie de sexul genetic, tipul gonadei, cauza afecţiunii şi vârsta la care apare.

Până la pubertate acest hipogonadism este normogonadotrop grație persistenței „pauzei hormonale" și la băieți și la fete (sistemul hipotalamo-hipofizar nu reacționează la nivelul scăzut al hormonilor sexuali periferici).

Din momentul debutului pubertății, când la fete se instalează pentru prima oară, iar la băieți se reinstalează secreția tonică a Gn-RH (funcționarea axului hipotalamus-hipofiză-gonadă), acest hipogonadism devine hipergonadotrop (FSH și LH crescuți) ca urmare a deficitului hormonilor sexuali plasmatici. Se va determina vârsta osoasă, radiografia șeii turcești, examenul ecografic etc.

Diagnosticul diferențial se va efectua cu diferite variante de hipogonadism și suprastatura constituțională.

Tratamentul hipogoandismului primar feminin

Se aplică tratament substitutiv care urmărește ca obiective declanșarea pubertății și preîntâmpină instalarea proporțiilor eunocoidiene ale organismului.

Tratamentul se aplică de la vârsta de 11 – 12 ani și constă în administrarea de estrogeni conjugați 0,3 mg/zi 21 zile pe lună (*premarin*) sau *etinil-estradiol* 5µg /zi 21 zile pe lună. Doza de estrogeni se crește progresiv lent cu fiecare an (dozele exagerate pot accelera închiderea zonelor de creștere). La obținerea frotiului vaginal proliferativ și eventual a unor hemoragii legere de tip menstrual, de la vârsta de 13-15 ani la tratament se asociază progestinele de sinteză (*norcolut*) pe parcursul ultimelor 5-7 zile ale ciclului menstrual începând cu ziua a 15-17-a. În cazul când menza nu s-a produs, se face o pauză de 10 zile și tratamentul se repetă. Tratamentul ciclic hormonal se aplică în cazurile când se obține o dezvoltare cât de mică a uterului și apariția menstrelor, în rest se administrează exclusiv estrogeni (21 de zile cu pauză de 10 zile) până la vârsta de 35-40 ani (individual) când apare menopauza presupusă.

Tratamentul la vârsta oportună permite dezvoltarea fenotipului feminin, închiderea zonelor de creștere la momentul maturării staturale, fertilitatea fiind însă absentă.

În cazurile de hipogonadism primar cu hipostatură (sindromul Turner), se stimulează din copilărie creșterea cu hormon de creștere recombinat în doze de 0,14 UI/kg/zi, 6 zile pe săptămână, sau prin *oxandrolon*, singurul steroid anabolizant care stimulează creșterea fără a produce maturizarea rapidă a cartilajelor de creștere (0,0625 mg/kg/zi). Inducerea caracterelor sexuale secundare se va face după ce a fost obținută o înălțime convenabilă.

Tratamentul hipogonadismului primar masculin

Leziunile testiculare, indiferent de natura lor, primare sau secundare, sunt ireversibile, odată produse rămân definitive, ceea ce face tratamentul lor lipsit de sens.

Tratamentul eficace în exclusivitate în toate formele de insuficienţă orhitică este substituţia exogenă a hormonului lipsă a testosteronului. Scopul tratamentului este de a oferi organismului hormonul care îi lipseşte şi pe care nu-l mai poate sintetiza.

Tratamentul cu testosteron nu poate corecta tulburările de organogeneză sexuală, tulburările embriono-fetale rămânând ireversibile. În caz de intersexualitate se apreciază capacitatea testiculelor, (prezenţa, volumul şi consistenţa lor), şi a penisului, la fel premizele continuării educaţiei pe varianta sexului neuro-hormonal masculin. De regulă, prioritate se acordă sexului feminin, corecţia fiind efectuată până la vârsta de doi ani prin castraţie şi o eventuală corecţie plastică. Prin administrarea testosteronului se urmăreşte doar sexualizarea hormonală (dezvoltarea pilozităţii masculine, penisului, îngroşarea vocii, dezvoltarea musculaturii, stimularea apetitului sexual etc).

Administrarea testosteronului se face doar la vârsta considerată ca pubertate întârziată (15-17 ani). În cazul când avansul statural este exagerat, organele genitale externe sunt slab dezvoltate şi există pericolul instalării eunucoidismului, acest tratament în doze mai mici va fi început ceva mai devreme. Începerea tratamentului în perioada prepubertară este inoportun, nefiziologic, şi poate determina închiderea precoce a cartilajelor de creştere.

Fiind vorba de un tratament pe tot parcursul vieţii se preferă preparatele cu resorbţie lentă al căror ritm de administrare este de o dată la 2-4 săptămâni (*omnandren, sustenon* etc).

Cantitatea de testosteron administrat trebuie să se apropie de valoarea testosteronului secretat de testiculul bărbatului adult normal – 10-25 mg/zi şi variază în raport cu intensitatea insuficienţei (doza lunară 200-300 mg).

Subiecţii care manifestă o agresivitate marcată necesită un tratament bine controlat, pentru a se evita accentuarea agresivităţii şi a tulburărilor de comportament. Infertilitatea este definitivă, fără soluţie terapeutică.

Disgeneziile gonadice

Sindromul Klinefelter

Disgenezia canalelor seminale este cea mai cunoscută formă de hipogonadism hipergonadotrop prepubertar determinat de o anomalie cromozomială cu unul sau mai mulţi cromozomi suplimentari „X". Incidenţa este de 1/400 de nou-născuţi.

Cariotipul prezintă modificări caracteristice: formula clasică este de 47XXY, dar există multiple variante de mozaicisme: 46XY/47XXY; mai rar 45XO/47XXY; 48XXXY; 49XXXXY. În perioada embrionară, dezvoltarea testiculelor şi organelor genitale masculine este normală, graţie prezenţei cromozomului „Y", dar în perioada pubertară intervin modificări degenerative în testicule (hialinizarea pereţilor canalelor seminale, atrofia celulelor Sertoli, spermatogeneza insuficientă, până la azoospermie) cu o secreţie insuficientă de testosteron şi creşterea nivelului de gonadotropine.

Semnele de masculinizare nu apar la pubertat, şi chiar de apar, sunt tardive şi incomplete. Morfotipul sexual cel mai frecvent îmbracă forma eunucoidă sau hipoandrică, dar mai poate fi ginoidă ori macroskelă.

Paniculul adipos are distribuţie feminoidă, musculatura slab dezvoltată, vocea neformată. Ginecomastia este frecventă, dar nu obligatorie, apare la pubertate, sau după, de obicei bilaterală. Aspectul genital prezintă disociaţia peno-orhitică: penisul normal dezvoltat, iar testiculele sunt mici, dure şi insensibile. Dezvoltarea psiho-intelectuală este deficitară: şcolarizare greoaie, adesea sunt lăudăroşi. Infertilitatea este cvasi-constantă, libidoul deficitar, potenţa scăzută.

Există tendinţa de asociere cu tiroidita autoimună, intoleranţa la glucoză, varice.

Date de laborator: FSH foarte crescut, LH crescut sau normal, testosteronul la limita inferioară a normalului, azoospermie, cromatina sexuală pozitivă, rareori – negativă.

Tratamentul parcurge varianta masculină substitutivă.

Sindromul Turner este o disgenezie genetică determinată de non-disjuncţia cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinţi, cu cariotipul cel mai frecvent 45XO, cu absenţa cromatinei sexuale, dar examenul citogenetic pune în evidenţă şi mozaicisme: 45XO/46XX; 45XO/47XXX; 45XO/46XX/47XXX etc. Cel mai frecvent se întâlneşte varianta femini-

nă, rareori cea masculină (intersexualitate) cu mozaicismul 45XO/46XY. În varianta feminină, absența genelor din brațul scurt al cromozomului X determină și mențin viabilitatea ovarului, dar gonada involuează prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak* gonadă). Varianta clasică 45XO a sindromului se caracterizează prin hipostatură, amenoree primară, absența caracterelor sexuale secundare, infantilism genital și sindrom plurimalformativ.

Anomaliile somatice includ: ptoza palpebrală, "gura de pește", bolta palatină adâncă, urechi jos implantate, gât surt, "palmat", "pterigium coli", inserția joasă a părului pe ceafă, "în trident", torace cu aspect "de scut" larg, mameloanele hipoplazice și îndepărtate, *cubitus valgus*, nevi pigmentați multipli, etc.

Anomaliile viscerale afectează cordul (coarctație de aortă, malformații ale cordului stâng), rinichi în potcoavă, episoade frecvente de otită în copilărie soldate cu hipoacuzie de percepție. Nu apare puseul de creștere prepubertar.

Organele genitale externe și interne sunt hipoplazice, glandele mamare nu se dezvoltă, amenoree primară, pilozitate pubiană redusă. Examenul paraclinic pune în evidență nivelul scăzut de estrogeni și crescut de FSH și LH, cromatina sexuală frecvent negativă, rareori, în caz de mozaicism – pozitivă. Tratamentul va parcurge varianta hipogonadismului primar hipergonadotrop feminin.

În varianta masculină a sindromului Turner se apreciază în ce măsură sunt dezvoltate organele genitale externe, prezența, volumul și consistența testiculelor, cu alte cuvinte premizele dezvoltării în continuare pe varianta sexului masculin. Ținând cont de intersexualitate și lipsa ori incapacitatea testiculelor, mai binevenită este corecția sexului și tratamentul substitutiv conform variantei feminine a hipogonadismului.

Testicul feminizant. Sindroamele de insensibilitate la androgeni reprezintă un grup de afecțiuni genetice caracterizate prin absența totală sau parțială a sensibilității receptorilor periferici la androgeni. Toate sindroamele de insensibilitate la androgeni, independent de fenotip, se caracterizează prin prezența testiculelor, absența derivatelor mulleriene (ovare, uter, vaginul se termină în „fund de sac"), datorită hormonului antimuller testicular, valori normale sau crescute ale testosteronului, valori mari ale LH, valori mari sau normale ale FSH.

Sindromul Morris, insensibilitatea completă la androgeni (feminizarea testiculară completă), se caracterizează la naştere prin fenotip feminin fără ambiguităţi. La pubertate, testosteronul testicular nu este activ ca urmare a absenţei complete a receptorului specific, în timp ce receptorul estrogenic este funcţional şi permite estradiolului să producă feminizarea completă cu dezvoltarea sânilor, dar cu absenţa pilozităţii sexual dependente („sindromul femeilor fără păr") şi amenoree primară. Diagnosticul se stabileşte prin investigaţii citogenetice (cariotip 46XY) la un caz suspectat pe baze clinice.

Conduita tratamentului presupune lăsarea testiculului „in situ" (la nivelul canalului inghinal, intraabdominal sau ectopic) până la încheierea feminizării (18 ani), după care se practică rezecţia gonadei, care prezintă un risc sporit de malignizare. Subiectul este supus ulterior unui tratament de substituţie cu hormoni sexoizi pe varianta hipogonadismului feminin.

În cazul *sindromului Reifeinstein*, insensibilitatea parţială la androgeni, se apreciază posibilitatea continuării dezvoltării sexului neuro-hormonal masculin, care este puţin probabil prin intersexualitatea sa, şi se preferă corecţia sexului pe varianta feminină cu tratamentul ulterior respectiv.

Hermafroditismul. După mitologia greacă, Hermafrodit (androginul) este fiul lui Hermes şi al Afroditei de care s-a îndrăgostit nimfa Salmacis. Fiind respinsă, ea a reuşit să contopească trupul său cu trupul celui iubit într-unul singur.

Există hermafroditism veritabil şi fals. Patogenia hermafroditismului veritabil este puţin elucidată, la bază pare a fi nondisjuncţia cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinţi. Dezvoltarea concomitentă, dar incompletă a semnelor sexuale masculine şi feminine, este determinată de mozaicismul 46XX/46XY.

Fenotipul în perioada pubertară mai frecvent îmbracă aspect feminin, pot să apară menstre. Organele sexuale masculine prezintă aspect diferit: penis subdezvoltat şi vagin cu deschidere separată în perineu, penis cu hipospadie, cu scrot, uneori şi un testicul coborât, gonadele cu diferit aspect: ovotestis, ori într-o parte testicul în alta ovar, localizate în canalul inghinal sau intraabdominal etc. Psihicul şi comportamentul sexual depind de educaţia sexuală (psiho-socială).

Tratamentul constă în aprecierea priorităţii dezvoltării sexuale masculine sau feminine, acordându-se prioritate sexului feminin pe varianta hipogonadismului feminin, de dorit până la vărsta de 2 ani.

Sindromul triplu-X. Afecțiune rar întâlnită (1:700-800 fete nou-născute), frecventă la pacientele cu psihoză și oligofrenie, determinată de cariotipul 47XXX prin nondisjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți. Mai frecvent este întâlnită în nașterile după 45 de ani.

Tabloul clinic este redus, fenotip feminin. Malformațiile somatice se întâlnesc rar. Pubertatul este normal, rar – retardat. Gonadele funcționale, bine sexualizate, tulburări menstruale la 25% din cazuri, nasc – 30%. Coeficientul de inteligență este sub 50, dar poate fi și cvasinormal. Profilul hormonal este normal, uneori LH și FSH crescuți, estrogenii scăzuți.

Tratamentul ciclic hormonal se aplică doar în insuficiența ovariană.

Sindromul „dublu mascul". Este o disgenezie orhitică determinată de o anomalie cromozomială, și anume: prezența unui cromozom „Y" supranumerar. Formula cromozomială este variată: 47XYY sau mozaicism – 46XY/47XYY.

Simptomatologia clinică este necaracteristică. Majoritatea purtătorilor unei atare anomalii sunt normali. Unii însă prezintă talie înaltă dar armonic proporțională, uneori dismorfii scheletice (cranio-faciale, ale coloanei vertebrale sau membrelor), sexualizare deficitară și note ginoide în ceea ce privește topografia țesutului adipos, prezența ginecomastiei, sterilitate.

Uneori la acești pacienți se constată tulburări comportamentale (impulsivitate, agresivitate, tendință de a comite infracțiuni, delicte etc). Nu în zadar cineva spunea că surplusul de cromozomi „Y" este direct proporțional cu gradul de tâmpenie.

În cazurile cu tulburări de sexualizare, testiculele prezintă leziuni ale epiteliului germinativ cu blocarea spermatogenezei.

Tratamentul cu androgeni se va face doar în cazurile de insuficiență testiculară.

Disgenezia gonadală 46XY. A fost descrisă de *G. Swyer* în 1955 sub denumirea de pseudohermafroditism masculin.

Pacienții prezintă fenotip feminin, talie normală sau ușor majorată, dezvoltare insuficientă a semnelor sexuale secundare și amenoree primară, care se asociază cu infantilism sexual hipergonadotrop. Pentru acest sindrom este caracteristic nivelul scăzut de hormoni sexuali în sânge și un nivel plasmatic elevat de gonadotropine.

Cariotipul este 46XY, iar în cadrul cromozomului „Y" lipsește gena SR"Y", responsabilă pentru dezvoltarea testiculelor și respectiv, a se-

xului neuro-hormonal masculin. Testiculele sunt prezentate sub formă de *„steak gonade "* (conglomerat de țesut conjunctiv), și vor fi extirpate (riscul malignizării).

Acești pacienți vor fi educați și tratați conform hipogonadismului primar feminin.

Hipogonadisme hipogonadotrope

Sindromul olfacto-genital (Kallman de Morsier). Incidența sindromului este de 1/10000 de nou-născuți de sex masculin, iar la cel feminin este foarte redusă. Se caracterizează prin hipogonadism hipogonadotrop prepubertar determinat de deficitul secreției hipotalamice de Gn-RH și se asociază cu anosmie sau hipoosmie. Este determinat de defectul unei gene (Kal) situate pe brațul scurt al cromozomului X, ceea ce determină migrarea neuronilor secretanți de Gn-RH de la nivelul epiteliului olfactiv unde se formează, la nivelul hipotalamusului. Anosmia rezultă din hipoplazia bulbilor olfactivi.

Aspectul clinic: pubertatea nu apare și subiectul dezvoltă habitus eunucoid cu talie înaltă, membre superioare și inferioare lungi, centura scapulară slab dezvoltată, centura pelviană largă, ginecomastie. Organele genitale externe: penis infantil, testicule mici, moi, insensibile, pilozitatea sexuală lipsește. Vocea păstrează un timbru înalt. Azoospermia este constantă, comportamentul sexual nu este exprimat. Se pot asocia malformații cardiace, renale, defecte palatine, convulsii etc.

Date paraclinice: testosteronul, FSH, LH sunt scăzuți; testul cu Gn-RH pozitiv. Olfactometria - deficit olfactiv.

• **Sindromul Prader –Labhart – Willi** - afecțiune genetică caracterizată prin hipogonadism, obezitate, hipostatură, hipotonie și deficit intelectual.

• **Sindromul Lawrence – Moon – Biedl** este determinat genetic și se caracterizează prin: hipogonadism, obezitate, retinită pigmentară, polidactilie. Ambele sindroame nu necesită neapărat tratament din motivele deficitului intelectual.

• **Sindromul Pasqwalini** (sindromul eunucilor fertili) - deficit de LH cu insuficiență testosteronică și FSH relativ suficient pentru spermatogeneză. Se caracterizează prin habitus eunucoid, ginecomastie și spermatogeneză păstrată.

Tratamentul hipogonadismului hipogonadotrop

În cazurile reversibile poate fi aplicat tratamentul cu gonadotropine pe o perioadă de scurtă durată. În cazurile ireversibile este benefic tratamentul substitutiv cu testosteron. În perioada prepubertară se aplică tratamentt cu anabolizante de sinteză cu scopul de a obţine maturarea staturală. În perioada pubertară, când semnele sexuale secundare întârzie cu 1-2 ani, iar în ce priveşte creşterea în înălţime s-a produs maximal posibil pentru această vârstă, se recomandă tratament cu gonadotropină corionică (cure a câte 1000 – 1500 UI i/m de două ori pe săptămână, 10-15 injecţii), care pot fi repetate la interval de 3-4 luni. În lipsa efectului scontat, pacienţii vor fi trecuţi la tratament substitutiv corespunzător sexului.

În hipogonadismul hipogonadotrop postpubertar feminin (*sindromul Sheen, boala Simonds, anorexia nervoasă*) se face tratament ciclic hormonal, în formele masculine – substitutiv cu testosteron.

Criptorhidia

Criptorhidia este termenul care desemnează lipsa testiculelor în scrot. Ea se clasifică în:

1. *Criptorhidie veritabilă*
   - retenţie: a) inghinală; b) abdominală;
   - ectopie (perineală, pubiană, peniformă, femurală, inghinală superficială etc).
2. *Criptorhidie falsă.*

Criptorhidia poate fi uni- şi bilaterală, o afecţiune de sine stătătoare, ori simptom al unui şir întreg de afecţiuni, de cele mai dese ori a disgeneziilor gonadale.

Frecvenţa criptorhidiei variază de la 0,18% până la 2,6%. Coborârea testiculelor din locul lor de formare – zona lombară – în scrot are loc în cursul dezvoltării embrio-fetale şi este terminată la naştere în 94,5% din cazuri, în rest, majoritatea se rezolvă la pubertate. Din momentul formării şi până la naştere, testiculul este extrem de activ prin cele două elemente secretorii ale sale, care îi favorizează coborârea: testosteronul şi inhibina. La coborârea testiculului participă activ şi axul hipotalamus-hipofiză prin secreţia tonică de Gn-RH şi respectiv de gonadotropine.

Criptorhidia este cauzată de deficitul factorilor hormonali activi, la fel şi de factori fizici, chimici, infecţioşi, teratogeni, care separat, ori împreună conduc la formarea testiculului incompetent, disgenezia ţesutului conjunctiv şi formarea bridelor pe traiectul canalelor inghinale sau îngustărilor orificiilor. Sediul criptorhidiei este în majoritatea cazurilor în canalul inghinal (62,76%), intraabdominal (8,08%), prescrotal (23,81%) şi în poziţie ectopică (în circa 10, 93%).

Criptorhidia falsă este destul de frecventă (50% din cazuri de copii). La mici agresiuni, frig, emoţii etc., testiculele fug în zona orificiului superficial al canalului inghinal („testicul retractil"), revenind la poziţia normală în condiţii favorabile („testicul în ascensor").

Pentru a determina sediul criptorhidiei, examinarea se face în condiţii de confort (temperatură optimă, câştigarea încrederii pacientului, manevre lipsite de agresivitate), în poziţie culcat şi în picioare. În caz de eşec repetat, se recurge la o explorare laparoscopică sau chirurgicală.

Examenul paraclinic presupune: ecografia, tomografia computerizată a zonei unde este posibilă criptorhidia sau ectopia, investigarea cromatinei sexuale şi a cariotipului, dozării hormonale (LH, FSH, testosteronul), biopsia testiculară, radiografia şeii turceşti.

Criptorhidiile mecanice constituie doar 3% din total. În 80-90% din cazuri acestea sunt unilaterale.

Tratamentul cu gonadotropină se aplică în cazurile când se suspectă o implicare hipotalamo-hipofizară (FSH şi LH scăzuţi) şi în criptorhidia cu sediul prescrotal (testiculele „glisante").

În criptorhidia mecanică se aplică tratament chirurgical. Vârsta optimă este până la 2 ani. Testiculul nu suportă căldura (temperatura în scrot este cu 2-2,5^{0}C mai joasă faţă de temperatura corpului) şi cu cât mai mult întârzie coborârea, cu atât mai mult creşte riscul infertilităţii, la 12 ani acesta constituind 90-100%. Tratamentul cu gonadotropine în forma mecanică este contraindicat prin riscul apariţiei fenomenelor induse (congestia şi necrotizarea testiculului).

Nu se aplică tratament cu gonadotropine în disgeneziile orhitice.

Andromastia

Poate fi un fenomen fiziologic la bărbaţi: în perioada pubertară, de scurtă durată, dureroasă, şi după andropauză.

Andromastia patologică apare indiferent de vârstă, nu se remite spontan, şi se consideră a fi consecinţa dereglării echilibrului androgeni/estrogeni în favoarea estrogenilor. Raportul poate fi modificat fie prin hipoandrogenie, fie prin hiperestrogenie. Există andromastie veritabilă, cu ţesut parenchimatos, prezentă în disgeneziile gonadice, dar şi în dereglarea funcţiei ficatului etc. Se tratează cauza provocatoare. Andromastia falsă este prezentă în obezitate şi nu cere tratament specific, limitându-se la dietoterapie şi scăderea ponderală.

Hirsutismul

Termenul de hirsutism desemnează creşterea excesivă a părului terminal, care se extinde pe ariile de distribuţie caracteristice sexului masculin. Noţiunea de hipertrihoză caracterizează o creştere puţin mai exagerată a firelor mici de păr şi poate fi de origine ereditară sau etnică (femeile de naţionalitate caucaziană, bulgară, găgăuză, românce le brunete etc.).

În etiologia hirsutismului pot fi implicate mai multe cauze:

- *Hiperproducţie de androgeni:*
  a. De origine suprarenaliană: sindromul adreno-genital, sindromul şi boala Cushing, tumori suprarenale androgensecretante.
  b. De origine ovariană: sindromul ovarului polichistic, tumori ovariene androgensecretante.
- *Hirsutismul prin receptivitate crescută la androgeni* (conţinut crescut de 5-α-reductază).
- *Aport exogen de androgeni.*

Sindromul ovarului polichistic (SOP)

Este o formă de intersexualitate tardivă, pubertară sau postpubertară care însumează clinic: sindromul de androgenizare, sindromul de insuficienţă ovariană şi sindromul psiho-comportamental.

Sub aspect fiziopatologic, există mai multe ipoteze, cea mai aproape de adevăr este existenţa anomaliilor controlului hipotalamic de Gn-RH. Pu-

seurile ample şi frecvente de Gn-RH stimulează producţia de LH hipofizar, dar nu şi pe cea de FSH. Drept urmare, excesul de LH creşte acumularea de colesterol şi biosinteza androgenilor la nivelul tecii interne, iar nivelul redus de FSH nu permite aromatizarea lor integrală în teaca granuloasă, maturarea foliculară, ovulaţia, formarea corpului galben şi secreţia de progesteron. Creşterea nivelului de androgeni şi dereglarea ritmului puseurilor de Gn-RH duc la atrezia foliculului şi transformarea lui în chist. Nivelul crescut de androgeni realizează hirsutismul, acneea, seboreea, reduce sinteza proteinelor de transport pentru hormonii sexuali şi prin consecinţă amplifică fracţia liberă a testosteronului plasmatic. La nivelul ţesutului adipos sunt aromatizaţi în estrogeni, excesul cărora stimulează adipociţii, implicând obezitatea, care determină insulinorezistenţa şi hiperinsulinismul.

Date clinice: amenoree secundară sau spaniomenoree, infertilitate anovulatorie primară, hirsutism, acnee, seboree, obezitate. Hipertrofia clitoridiană şi îngroşarea vocii prezintă o excepţie.

Sindromul psiho-comportamental poate avea un dublu aspect: tulburări de tip neuro-depresiv ori agresivitate, combativitate, creşterea iniţiativei, etc. Datorită excesului de estrogeni de conversiune, boala se poate complica cu neoplazii estrogen-dependente: fibromatoza uterină, mastoze, carcinom de endometru etc.

Tratamentul constă în reducerea masei corporale. Pentru restabilirea fertilităţii se pot aplica inductori de ovulaţie (*citrat de clomifen, gonadotropină corionică*). În lipsa eficienţei tratamentului cu inductori de ovulaţie, se poate efectua „rezecţia cuneiformă" a ovarului sau electrocauterizarea laparoscopică a chisturilor.

Pentru restabilirea menstrelor se aplică contraceptive orale minidozate, de preferat cele care conţin ca progestativ acetatul de ciproteron (*Diane 35*). În contraindicaţii pentru utilizarea contraceptivelor minidozate, se poate apela la un progestativ de sinteză (10 zile începând cu ziua a 17-a a ciclului).

Menopauza

Este o noţiune biologică care caracterizează procesele fiziologice de îmbătrânire ale organismului şi poate fi considerată instalată după 6-12 luni de amenoree.

Vârsta la care survine menopauza prezintă variaţii între 40-50 de ani. Menopauza precoce apare sub 40 de ani şi este cauzată de ovarectomie, iradiere, procese autoimune, capital folicular redus. Menopauza este întotdeauna precedată de o perioadă variabilă – premenopauză, în care survine un declin progresiv al răspunsului ovarian la gonadotropine, cu fiziopatologie şi aspect clinic specific (reducerea volumului ovarului, zonei corticale, dispariţia foliculilor etc.). Celulele hilului ovarian, care secretă androgeni, se pot hiperplazia, determinând sindroame de virilizare.

Pe măsura reducerii capitalului folicular şi scăderii receptivităţii lor la stimularea cu gonadotropine, scade producţia de estrogeni şi inhibine şi creşte compensator secreţia de FSH şi apoi a LH. Maturarea foliculară este insuficientă pentru a permite declanşarea ovulaţiei. Ciclurile anovulatorii se asociază cu faza luteală scurtă, deficit de progesteron şi tahimenoree. Premenopauza se asociază de asemenea cu incidenţa crescută a fibromatozei uterine şi a mastopatiei.

Estrogenii determină scăderea temperaturii bazale prin acţiune asupra centrului termic din hipotalamus. Prin urmare, deficitul de estrogeni pare a fi responsabil de manifestările vasomotorii, de „bufeurile de căldură": *creşterea temperaturii bazale, vasodilataţie periferică şi transpiraţii, care sunt anihilate prin administrarea de estrogeni.* Par a avea importanţă şi excesul de gonadotropi şi Gn-RH. Estrogenii menţin masa osoasă în parametrii normali, după menopauză ea scade anual cu circa 3% şi este determinată de osteoporoză.

După menopauză organismul feminin mai rămâne asigurat cu estrogeni, dar şi cu androgeni pe contul corticosuprarenalelor până la perioada adrenopauzei care se va instala cu 10-15 ani mai târziu. Creşte raportul androgeni/estrogeni prin scăderea ultimilor.

Manifestările clinice

Bufeurile de căldură apar la 75% dintre femei, au o durată variabilă de la 2-3 minute până la 15-20 minute, şi o frecvenţă de 5-10 ori şi mai mult pe parcursul a 24 de ore. Se manifestă predominant noaptea, şi se asociază cu insomnii.

Atrofia tractului genital şi celui urinar inferior se manifestă prin subţierea epiteliului vaginal, reducerea secreţiei de mucus, deficit de lubrifiere vaginală. Se instalează vaginita atrofică cu parestezii locale şi dispareunie. Frecvent survin cistitele şi incontinenţa urinară de efort.

Pilozitatea pubiană se reduce, în schimb poate să apară hirsutismul. Simptomele generale sunt frecvente: cefalee, reducerea apetitului, uneori creşterea lui şi apariţia supraponderii, tulburări digestive, dificultăţi respiratorii, dureri articulare şi lombare.

Manifestările psiho-afective sunt frecvente: insomnii, anxietate, iritabilitate, depresie, neuroze, fobii. Aceste tulburări au un determinism plurifactorial: conştientizarea dispariţiei potenţialului reproductiv şi îmbătrânirea, declin în carieră, singurătatea, dificultăţi în relaţiile cu partenerul, afecţiuni cronice severe etc.

Bufeurile rare şi de scurtă durată nu deranjează starea psihică a femeii. Atunci când durata şi frecvenţa lor creşte semnificativ, asociindu-se cu palpitaţii, modificări psiho-afective pronunţate, se instalează aşa-numita neuroză climacterică. Dezvoltarea acesteea depinde în mare măsură de modul în care a fost pregătită femeia pentru această etapă a vieţii.

Tratamentul constă, în primul rând, în informatizare, echilibrarea modului de viaţă, psihoterapie, fizioterapie, balneoterapie şi, eventual, tranchilizante. Tratamentul cu estrogeni, ori estrogen-progestative este indicat doar în hiperlipidemii cu avansarea rapidă a aterosclerozei, în neuroza climacterică, şi în caz de osteoporoză.

În primii ani după menopauză, când rezervele ovariene sunt păstrate şi mai pot apărea menstrele, se aplică tratamentul ciclic hormonal. În epuizarea totală a ovarelor (nu se produc menstre) se administrează microdoze de estrogeni, fie în pastile 21 zile în lună, fie sub formă de plasture. Tratamentul va fi aplicat în colaborare cu medicul ginecolog.

Andropauza

Climacteriul masculin reprezintă etapa de involuţie fiziologică sexuală ce desparte perioada de maturitate de cea a senescenţei. Inactivarea morfologică şi funcţională a gonadelor cu anularea gametogenezei şi suspendarea hormonogenezei, are loc treptat, uneori timp de decenii, rareori brusc, motiv pentru care unii autori neagă andropauza.

Etiopatogenia andropauzei este determinată de restructurarea interrelaţiilor neuroendocrine ale axului hipotalamus-hipofiză-gonadă cu declinul funcţiei testiculare, care caracterizează procesele fiziologice de îmbătrânire ale organismului.

Tabloul clinic al andropauzei, care debutează în jurul vârstei de 55-60 ani, este anunţat de:

• ***Manifestări neurovegetatve***: valuri de căldură de intensitate moderată, tahicardie, oscilaţii tensionale, transpiraţii, cefalee, insomnie etc.

• ***Manifestări psiho-intelectuale***: melancolie şi depresie, anxietate, stare de panică, scăderea randamentului intelectual de o intensitate variată, etc.

Andropauza este dominată de o serie de modificări: rărirea pilozităţii sexuale, hipotonia penisului, diminuarea reflexelor cremasteriene, scăderea masei şi tonusului muscular, tulburări de dinamică sexuală.

În majoritatea cazurilor, ***tabloul clinic*** al andropauzei rămâne practic neobservat şi are o intensitate mult mai redusă faţă de climacteriul feminin, fiind manifestat doar prin scăderea potenţei sexuale.

Nu există o dată precisă a declinului potenţei sexuale. Ea poate fi influenţată de starea socială, economică, civilă, educaţie, atitudinea partenerului etc. Tulburările se instalează de obicei lent, rareori brusc, alteori alternează cu reveniri spontane şi constau în ejaculare precoce, stoparea bruscă a erecţiei, eşecuri repetate, diminuarea libidoului şi cantităţii de ejaculat etc.

Frecvenţa raporturilor sexuale scade progresiv – erecţiile sunt prezente la 2/3 din bărbaţii în vârsta de 65 de ani şi la ½ din cei în vârstă de 75 de ani.

Semiologia de laborator: valoarea testosteronului plasmatic scade progresiv, la 30 de ani este cu 50% mai mică decât la 20 de ani, iar după 60 de ani cu 50% mai mică faţă de cea de la 30 de ani. Gonadotropinele cresc mai discret decât la femeie.

Până la aplicarea unui tratament substitutiv, este necesar de a diferenţia andropauza de impotenţa de origine neurogenă, care poate fi prezentă şi la vârstnici. Aceasta este cauzată cel mai frecvent de atitudinea partenerei, care la vârsta respectivă mai pierde câte ceva din farmecele de odinioară, iar profilaxia constă în raporturile familiale sănătoase.

Prelegerea 17

OBEZITATEA

Definiţie. Obezitatea prezintă depăşirea greutăţii ideale a corpului pe contul creşterii cu peste 10% a ţesutului adipos.

Frecvenţa obezităţii este de 20 - 40% din populaţie, preponderent femeile trecute de 40 ani, în special cele de culoare. Suferă de obezitate şi cca 10% dintre copii.

Etiopatogenia

Din punct de vedere etiopatogenic, obezitatea este consecinţa aportului alimentar excesiv cu hipertonia sistemelor anabolizante şi, ca urmare, hiperplazia-hipertrofia celulelor adipoase.

Factorul alimentar este dominant în cca 70% din cazurile de obezitate, fiind generată de aportul alimentar excesiv, în special, de glucide uşor asimilabile, grăsimi, alcool, aport alimentar crescut în orele serii, urmat de depunerea trigliceridelor în adipocite şi obezitate.

Vârsta. Apariţia mai frecventă la vârsta de peste 40 ani se explică prin scăderea activităţii glandelor endocrine, a fermenţilor, metabolismelor, proceselor de oxidare în organe şi ţesuturi. În majoritatea cazurilor, greutatea ideală este atinsă către vârsta de 25 - 30 ani şi trebuie menţinută pentru tot restul vieţii.

Frecvenţa crescută la femei, inclusiv şi la o vârstă mai tânără, este generată de labilitatea pronunţată a glandelor endocrine, în special, a gonadelor. Acest risc creşte în perioadele de restructurare hormonală (pubertate, sarcină, avort, lactaţie, climacteriu). Mai frecvent suferă bucătarii şi subiecţii care practică servicii cu mod de activitate sedentar şi cheltuieli energetice reduse.

Activitatea fizică scăzută, modul sedentar de viaţă sunt factori importanţi care duc la instalarea şi progresarea obezităţii printre sănătoşi şi bolnavii cu hipodinamie impusă, ţinând cont de faptul că obezitatea este, în mare măsură, manifestarea dezechilibrului dintre aportul crescut de calorii şi cheltuielile reduse.

Factorul ereditar şi genetic determină obezitatea la cca 70% din copiii cu părinţi obezi, pe când în familiile unde părinţii sunt normoponderali suferă de obezitate cca 10% de copii. Mutaţia genei obezităţii creşte secreţia hormonului leptina, care determină ingerarea crescută de alimente, reducerea cheltuielilor energetice, obezitate şi infertilitate.

Factorul muscular poate explica instalarea obezităţii la predominarea în organismul obez a fibrelor musculare rapide – consumatoare de glucide, dar nu a fibrelor musculare lente – consumatoare de lipide.

Factorul peptidic poate influenţa durata alimentării, preferinţele şi volumul alimentelor ingerate. Excesul ponderal poate fi determinat de predominarea secreţiei peptidelor care cresc apetitul (opiacee, realising factor a STH, noradrenalină etc.), asupra celor care inhibă apetitul (colecistochinina,corticotrop-realising factor, dopamină, serotonină).

Factorul hipotalamic induce obezitatea prin scăderea activităţii nucleelor ventro-mediale ("centrul saturaţiei") care induce hipertonusul nucleelor dorso-laterale ("centrul foamei") cu generarea senzaţiei de foame, ingestie, hiperglicemie şi obezitate, nesesizate de centrul ventromedial afectat, permiţând repetarea lanţului modificărilor enumerate şi creşterea obezităţii.

Factorul neuro-vegetativ condiţionează predominarea tonusului parasimpatic al sistemului nervos vegetativ asupra celui simpatic, stimulând astfel secreţia de β-endorfină, care creşte eliberarea insulinei, apetitul şi instalarea obezităţii.

Factorul endocrin poate genera obezitate prin insuficienţa secreţiei de hormoni lipolitici: ACTH, TSH, hormoni tiroidieni, STH, adrenalină, noradrenalină, glucagon, hormoni gonadali, favorizând depozitarea glicogenului în ficat, blocarea lipolizei cu predominarea liposintezei.

Clasificarea formelor de obezitate

Formele etiopatogenice (D. Şurâghin, O. Veaziţki)

I. Obezitate primară:

1. ***Alimentar-constituţională*** determinată de supraalimentaţie, hipodinamie, cu părinţi obezi în cca 70% de cazuri. Tratamentul scade evident greutatea şi tensiunea arterială.

2. Neuro-endocrină:
- hipotalamo-hipofizară cu afectarea hipotalamusului, somnolență, bulimie, polidipsie, tulburări sexuale și obezitate relativ rezistentă la tratament;
- sindrom (distrofie) adiposo-genital întâlnit preponderent la copii, în special, la băieți și caracterizat de obezitate cu retardare sexuală.

II. Obezitate secundară(simptomatică):

1. Cerebrală – rezultanta neuroinfecției, tumorilor, traumatismului craniocerebral.

2. Endocrină – hipotiroidiană, hipoovariană, climacterică, suprarenală.

Gradele de manifestare a obezității:

Gradul I – surplus de masă corporală față de cea ideală 10 – 29%;

Gradul II – surplus 30 – 49%;

Gradul III – surplus 50 – 99%;

Gradul IV – surplus peste 100%.

Greutatea ideală se poate calcula după:

Formula Brok: P = T – 100 (valabilă pentru înălțimea 155 – 170 cm).

Formula Breitman: P = T x 0,7 – 50 (în unele publicații se recomandă limita inferioară – 15% pentru femei și 10% pentru bărbați), unde P – greutatea corpului în kg, T – înălțimea exprimată în cm.

Indicele masei corporale (IMC) = Greutatea reală / Înălțimea la patrat (m) / MC = kg/(m^2).

La persoanele practic sănătoase = 20 - 25. La obezitate – crește peste 30.

În raport cu distribuția țesutului adipos:

1. *Uniformă.*

2. *Segmentară:*
- *androidă* – cu predominare în partea superioară a corpului;
- *ginoidă* – cu predominare în partea inferioară a corpului.

Sub aspectul consistenței:

- fermă (dură);

- elastică;

- flască (moale).

Sub aspectul evoluției:

- dinamică (progresantă);

- statică (stabilă).

Sub aspectul morbidității:

- *simplă* (fără modificări secundare);

- *complicată* (cu modificări metabolice, endocrine, cardiovasculare, pulmonare).

Tabloul clinic

Acuze: creşterea masei corporale, dispnee, dureri precordiale, palpitații cardiace, apetit crescut, slăbiciune generală, apatie, somnolență, scăderea memoriei, transpirații, tremor, cefalee, vertij, greață, scăderea potenței sexuale, dereglări menstruale, dureri abdominale, constipații, uscăciune în gură, sete exagerată, dureri în articulații, muşchi, radiculare, edeme etc.

Inspecția generală

În majoritatea cazurilor, surplusul adipos este repartizat uniform, dar o dată cu progresarea bolii, predomină depunerile în regiunea trunchiului şi a bazinului.

În forma hipoovariană, distribuția paniculului adipos predomină în regiunea bazinului şi a coapselor.

Tegumentele uneori sunt hiperemiate, cu desen capilar lărgit, transpirate, seboreice, cu pastozitate, eczemă, piodermie, furunculoză, hernii abdominale.

Muşchii uneori sunt hipotrofiați.

Sistemul osteoarticular se afectează în majoritatea cazurilor cu formare de osteoartroză, osteodistrofia articulațiilor mari ale membrelor, coloanei vertebrale (osteocondroză, osteoporoză, spondiloză deformantă).

Modificările pulmonare se manifestă prin insuficiență respiratorie, determinată de diafragma ridicată din cauza presiunii abdominale crescute. Scade amplitudinea mişcărilor respiratorii, excursia pulmonară, volumul pulmonar respirator şi de rezervă ceea ce generează dispnee, insuficiență respiratorie şi cardiacă. Se înregistrează predispunerea la bronşite şi pneumonii ca urmare a stazei în circuitul mic şi respirației suprerficiale.

Sindromul Pikwik include obezitate de gradele III – IV, dispnee pronunțată, permanentă, în special în timpul somnului, deseori cu sforăit, cianoză, somnolență, uneori foarte pronunțată cu pierderi de conştiință, căderea şi traumatizarea bolnavului (hipoxia creierului), convulsii, hipertrofie atrioventriculară dreaptă.

Tulburările cardio-vasculare sunt înregistrate de 3 ori mai des decât la normoponderali şi includ:

- tendinţa spre bradicardie, rareori tahicardie compensatorie;
- şocul apexian slăbit sau neapreciabil;
- limite cardiace dilatate cu orizontalizarea inimii;
- zgomote cardiace surde;
- ateroscleroză generală cu risc sporit de instalare a bolii ischemice a cordului, angor pectoral, cardioscleroză, infarct miocardic, ictus cerebral, hemoftalm etc.;
- hipertensiune arterială frecventă;
- insuficienţă cardiovasculară (dispnee, cianoză, edeme etc.).

Modificări digestive:

- dilatarea şi coborârea stomacului, uneori gastrite, ulcere;
- mărirea ficatului ca urmare a infiltrării grăsoase şi a stazei biliare;
- colecistite, inclusiv calculoase, colangite de stază;
- pancreatite acute şi cronice;
- colite cronice, generate de scăderea motoricii, stază venoasă, microfloră persistentă.

Tulburări renale:

- scăderea funcţiei secretorii şi excretorii a rinichilor;
- predispunerea la pielonefrită, calculi renali, cistită, uretrită.

Modificări neurologice:

- cefalee permanentă, inclusiv şi la normalizarea tensiunii arteriale;
- somnolenţă, rareori insomnie;
- scăderea capacităţii de concentrare a atenţiei şi memoriei;
- deseori mialgii, neuralgii, neurite;
- sindrom hipotalamic secundar obezităţii cu bulimie, polidipsie, hipertensiune arterială şi intracraniană, tulburări de metabolism glucidic, verjeturi etc.

Tulburările endocrine posibile:

- scăderea activităţii somatotrope, tirotrope, prolactinice;
- creşterea activităţii corticotrope cu hipercorticism;
- iepuizarea rezervelor tiroidiene cu hiperplazie tiroidiană şi hipotiroidie;
- creşterea efectului antidiuretic cu hiperaldosteronism secundar;
- creşterea secreţiei de insulină, insulinorezistenţă, iepuizarea celulelor β-insulare cu declanşarea diabetului zaharat;

- hiperparatiroidism cu creşterea Ca seric şi formare de concremente în organele cavitare (vezicula biliară, rinichi etc.);
- tulburări de menză cu scăderea ovulaţiei, sterilitate, avorturi spontane;
- diminuarea libidoului şi a potenţei sexuale.

Diagnosticul de laborator

- creşte nivelul seric de colesterol, β-lipoproteide, acizi graşi liberi, acid uric, glucoză, Na, fibrinogen precum şi cel al coagulării;
- scade heparina, proteina sumară pe contul albuminei, fibrinoliză;
- creşte deseori nivelul seric de ACTH, LH, ADH, aldosteron, insulină în obezitatea de gradele III – IV;
- scade uneori nivelul seric de STH, TSH, prolactină, hormoni tiroidieni, în special, în obezitatea de gradele III – IV;
- proteinurie, microhematurie (stază în rinichi), uneori scăderea excreţiei de adrenalină şi dopamină;
- scăderea metabolismului bazal şi captarea iodului de către tiroidă.

Diagnosticul diferenţial se va face cu următoarele afecţiuni şi sindroame:

Boala şi sindromul Cushing caracterizate de obezitatea feţii, gâtului, toracelui, abdomenului, în asociere cu membre subţiate. Tegumentele cu nuanţă marmorie, modificări distrofice, hirsutism, verjeturi. Cortizolul seric crescut, ACTH crescut (în boala Cushing) sau scăzut (în sindromul Cushing). Uneori se depistează adenom hipofizar, hiperplazie sau tumoare suprarenală.

Sindromul adipozo-genital însoţit de obezitate ginoidă cu depunerea adipozităţii în partea inferioară a corpului, abdomen, pubis, fese, coapse în asociere cu hipoplazia gonadelor. Se diagnostichează mai frecvent la vârsta de 8 – 14 ani, în special la băieţi.

Hipotiroidia primară include obezitate uniformă cu pastozitate, piele uscată, descuamată, pal-gălbuie, rece, somnolenţă, vorbire îngreuiată, răguşire, bradicardie, TSH crescut, hormoni tiroidieni scăzuţi.

Hiperinsulinismul este caracterizat de obezitate uniformă, accese de hipoglicemie cu tremor, senzaţie de foame, transpiraţie, cefalee, iritabilitate, diplopie, slăbiciune, nivel seric scăzut al glucozei.

Hipogonadismul primar prezintă obezitate ginoidă la subiectul cu tip constituţional eunucoid (talie înaltă, membre inferioare lungi, trunchi relativ scurt) în asociere cu gonade şi semne sexuale secundare slab dezvoltate.

Se înregistrează scăderea secreţiei de testosteron, azospermie, nivel seric crescut de FSH şi LH.

Sindromul hipotalamic poate include şi obezitatea ginoidă instalată rapid (în câteva luni), cu bulimie, polidipsie, semne neurologice posttraumatice, postinfecţioase (comoţii cerebrale, gripă, meningită, encefalită).

Tratamentul

Obiective şi principii de realizare

Regimul alimentar este principalul obiectiv al terapiei obezităţii de aceea el trebuie acceptat şi respectat toată viaţa.

Se recomandă respectarea obligatorie a următoarelor principii:

- *Alimentaţie* subcalorică (dieta Nr.8 Pevzner) cu caloraj recomandat în funcţie de masa ideală şi cheltuielile energetice zilnice. În condiţii de repaus fizic şi psihic (zile de odihnă, tratament în staţionar), e nevoie de aport alimentar de 20 – 25 calorii/kg corp/zi. Lucrul fizic şi intelectual cere 25 – 40 calorii/kg corp/zi;
- *Ingerarea* alimentelor permise fiecare 3 ore (5 ori/zi), la oră fixă, între 7.00 şi 19.00 cu repartizarea proporţională a caloriilor în funcţie de cheltuielile energetice;
- *Excluderea din raţia alimentară a* dulciurilor, condimentelor, alcoolului, cărnii grase, prăjiturilor, afumăturilor, produselor sărate.
- *Limitarea* făinoaselor (pâine, paste făinoase, cartofi, orez, fasole uscată etc.), grăsimilor de origine animală, unor fructe (struguri, banane, căpşune, zmeură, nuci, harbuji), sării de bucătărie.
- *Alimentaţie* vegetal-proteică diversă: carne slabă, fără piele, fiartă, brânzeturi slabe şi desărate, lapte, lapte bătut, chefir degresat, iaurt, ou fiert, tare peste o zi, mămăligă, hrişcă, legume (varză, conopidă, dovlecei, spanac, fasole şi mazăre verde), tomate, ardei, castraveţi, sfeclă, morcov, fructe nedulci.
- *Interzicerea* dietelor lipsite de un suport medical care produc un puternic dezechilibru metabolic (cure strict vegetariene, sau numai cu chefir, cu carne, cu orez, cu brânză etc.).
- *Respectarea* unui anumit raport al principalelor nutrimente în raţia alimentară: proteine – 30%; glucide – 50%; lipide – 20%. La 1 kg corp masă ideală/zi se recomandă: proteine – 2gr; glucide – 3,5 gr; lipide – 1,5 gr.
- *Lichid* se poate consuma 1 – 3 litri/zi (apă fiartă, alcalină, fără gaz, chefir etc.) la senzaţiile de sete şi foame.

Tabelul 12

Valoarea calorică a alimentelor (100 g)

Denumirea produsului alimentar	Calorii	Proteine	Glucide	Lipide
Făină de grâu	320	10	75	1
Făină de porumb	350	10	72	2
Fasole sau mazăre	350	22	50	2
Cartofi	90	2	20	-
Paste făinoase, orez crud	360	8	80	-
Carne sau peşte fără grăsimi	160	20	1	8
Carne sau peşte cu grăsime	230	22	1	14
Ouă	150	14	1	11
Lapte	80	4	5	3
Smântână degresată	220	4	3	20
Brânză de vaci	160	18	4	12
Brânză de oi	360	26	3	24
Iaurt	90	1	1	8
Urdă	140	18	6	4
Ulei	900	1	1	90
Unt	850	2	2	85
Untură	950	2	2	95
Margarină	800	2	2	80
Salam fiert sau crenvuşti	320	17	1	27
Salam uscat	450	20	2	40
Fructe crude(mere, gutuie etc.)	50	1	13	-
Legume verzi(varză, pepeni etc.)	20	1	5	-
Morcov, sfeclă roşie	50	1	9	1
Ceapă	50	2	3	1
Roşii	30	2	5	-
Ciuperci proaspete	40	4	6	-
Mazăre conservată	80	4	10	-
Nuci uscate	680	20	15	60
Sirop	290	1	70	-
Compot	110	-	27	-
Frişcă	300	2	1	35
Cacao	420	20	40	20
Gem	100	1	8	-
Zahăr	400	-	100	-
Miere de albine	340	1	80	-
Halva	550	13	48	32
Biscuiţi	340	9	74	10
Ciocolată	550	6	55	40
Îngheţată	190	3	17	12
Vin	70	-	-	-
Rachiu	80	-	-	-
Bere	30	-	-	-

Alimentele şi lichidul se consumă calde (nici reci, nici fierbinţi), evitând astfel reţinerea şi absorbţia îndelungată şi excesivă a bolului alimentar şi instalarea tulburărilor gastrointestinale;

- Obţinerea scăderii masei corporale cu 0,5 – 1% / săptămânal. Pe parcursul primelor săptămâni slăbirea se obţine mai uşor datorată pierderii surplusului de lichid din organism.
- La slăbirea în exces (cu peste 1,5% / săptămânal) se permite extinderea treptată a regimului alimentar pe contul glucidelor şi a lipidelor (pâine, unt, zahăr etc.) până la normalizarea tempoului de pierdere în greutate.
- În cazul slăbirii neînsemnate la o alimentaţie zilnică cu cca 20 calorii/ kg corp masă ideală, cu alimente permise, se recomandă efort fizic dozat (gimnastică, alergări, jocuri sportive), iar în lipsa eficienţei – tratament medicamentos.

Eliminarea surplusului de apă se realizează cu atenţie, deoarece regimul alimentar al bolnavului, fiind hiposodat, provoacă riscul pierderii exagerate de Na prin diuretice şi hiperaldosteronism secundar.

Pentru a evita pierderea de K, H, NH_4, se administrează *spironolactona* (*verospiron*, *uracton*) 50 – 100 mg/zi, sau *triampur* 1 – 2 tablete/zi.

În edeme pronunţate, poate fi administrat *furosemid* (*lazix*) 40 - 80 mg/zi, asociat cu preparate de K (*panangină, asparcam, KCl sau orotat de potasiu*) zilnic câteva zile, apoi peste 1 – 2 – 3 zile, cu anulare treptată în 10 zile.

Scăderea hipertensiunii intracraniene se obţine prin administrarea intravenoasă a soluţiei de *sulfat de magneziu* de 25% câte 5 – 10 ml sau în alternare peste o zi cu *eufilină* de 2,4% câte 5 – 10 ml, asociate tratamentului cu diureticele menţionate.

Combaterea senzaţiei de foame şi diminuarea absorbţiei gastrointestinale se face prin alimentarea frecventă la ore fixe (7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00) cu alimente permise.

Produc senzaţia de plinitudine prin creşterea volumului şi neutralizarea acidităţii, produsele bogate în celuloză şi mucilagii – *polifepan*, câte 1 lingură de pulbere (rumeguş de conuri de brad, pin) cu o oră înainte de masă, sau *normoponderol*, pulbere vegetale cu efect laxativ, câte 3 – 4 comprimate/zi, *anorex* sau *carrugan* administrate 2 săptămâni pe lună.

Senzaţia de saţietate poate creşte şi la administrarea substanţelor amfetaminice – *anorexigene* (*fepranon*, *dezopimon*, *tironac*), care acţionează la nivelul centrilor hipotalamici cu efecte dopaminice şi serotoninice. Se administrează 2 – 3 ori/zi cu 30 min înaintea meselor. *Mirapront* se admini-

strează câte 15 mg după dejun; *teronac* (Mazindol), câte 10 mg de 3 ori/zi; *fenfluramina* (*preludiu, isolipan, mirapront*), câte 20 mg 2 – 3 ori/zi.

Anorexigenele se administrează intermitent, 15 zile/lună, numai în ineficiența regimului alimentar, efortului fizic și a terapiei recomandate timp de peste 3 luni. Se vor utiliza cu prudență, deoarece provoacă iritabilitate, stări depresive, aritmii, insomnii, dependență, hipertensiune arterială.

Atenuarea excitabilității pancreatice se obține prin alimentație la oră fixă cu excluderea dulciurilor, grăsimilor. În unele clinici se utilizează:

- *Biguanidele* (*metformina, siofor, glucobai, glucofaj* etc.) pentru a proteja pancreasul prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei, care se administrează în timpul mesei, sub controlul glicemiei;
- *Alcaloizi de Belladonă* (*bergonal, bellataminal* etc.) administrați câte 1 – 2 comprimate/zi, înaintea meselor principale, diminuiază excitabilitea sistemului nervos simpatic, reducând secreția gastrică și pancreatică.

Stimularea lipolizei se face cu efort fizic dozat în obezitatea de gradele I și II. În obezitatea de gradele III sau IV efortul fizic este contraindicat, ținând cont de suprasolicitarea sistemelor osteoarticular, cardiovascular ș.a. *Adiposina,* extract din hipofiza vitelor mari cornute, este recomandată de către unii autori, câte 50 mg de 2 ori/zi, intermitent, 15 zile. *Metionina, vitaminele grupa B* manifestă efect lipolitic.

Accelerarea metabolismului bazal și a altor procese metabolice, în special la hipotiroidieni, pot fi obținute la administrarea cu prudență a hormonilor tiroidieni timp de 2 – 3 luni, intermitent, sub controlul contracțiilor cardiace și a tensiunii arteriale.

- *L – tiroxină*, 50 – 100 mg/zi;
- *Triiodtironină*, 25 – 50 mg/zi;
- *Tireocomb* sau *tireotom* câte 1 pastilă cu 30 minute înaintea dejunului.

Anihilarea hipogonadismului include administrarea *androgenilor (metiltestosteron, testosteron propionat, sustanon* – 250*)* pentru bărbați; a *estrogenilor (foliculină, sinestrol, microfolină)* și a *progestinelor (norcolut, progesteron)* pentru femei. Copiilor de vârstă prepubertară și pubertară li se va recomanda *gonadotropină corionică.*

Medicația enumerată poartă un caracter secundar și este folosită mai ales pentru efectul ei sugestiv, uneori ușurând eforturile pacientului, dar singura metodă eficientă în terapia obezității este respectarea regimului alimentar.

Obținerea efectului terapeutic deplin depinde în principal de conștiința, voința și insistența bolnavului.

Prelegerea 18

NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE (NEM)

NEM prezintă o grupă de boli endocrine care asociază două sau mai multe tumori şi/sau hiperplazii ale glandelor endocrine.

Caracteristicile comune ale NEM:

- modificări multiple endocrine şi metabolice;
- simptome determinate de tulburările secreţiei unuia sau a mai multor hormoni;
- majoritatea tumorilor sunt maligne, de geneză neuroectodermală;
- deseori apar displazii în alte organe şi ţesuturi;
- cazurile sporadice, uneori şi cele familiale, sunt determinate de defecte genetice moştenite autozom-dominant.

Etiopatogenie

Sindroamele NEM se transmit autozom-dominant. În cca 50% de cazuri apar sporadic, ca urmare a mutaţiilor noi în celulele gonadale sau somatice.

Mecanisme patogenice

1. NEM sunt determinate de mutaţiile din celulele sistemului APUD a crestei neurale (*H. Pearse*, 1966).
2. NEM au geneză multiplă, deoarece deseori pot fi generate şi de endoderm, mezenchim.
3. Mutaţiile vizează celulele dintr-o glandă endocrină, iar modificările asociate sunt secundare, determinate de hipersecreţia tumorii primare.

Particularităţile patogeniei

- în glanda endocrină, de regulă, sunt câteva focare tumorale sau hiperplazii;
- debutează NEM cu hiperplazie, care trece în tumoare benignă, apoi malignă, de aceea boala evoluează lent, manifestându-se deseori la vârsta de 35-40 de ani.

NEM tip I (*sindromul Wermer*) sunt determinate de modificări genetice ale cromozomului 11 cu scădere a sintezei proteinei de proliferare a crestei neurale, menina, producând hiperplazie (sau fără aceasta), urmată de tumoare.

Include următoarele patologii:

1. Hiperparatiroidie primară, prezentă în peste 90% din cazuri, care apare la vârste mai timpurii şi afectează mai multe glande paratiroide.
2. Tumori hipofizare, prezente în cca 60% de cazuri, mai frecvent nesecretorii, care generează hipopituitarism. Mai rar se întâlnesc tumori secretante de prolactină, STH, ACTH, determinate uneori, de somatoliberina ectopică din ţesutul APUD al pancreasului, suprarenalelor etc.
3. Tumori ale diferitelor celule insulare pancreatice, prezente în cca 60% de cazuri, multiple. Mai des se întâlnesc:
   - insulinomul, manifestat clinic prin hipoglicemie;
   - glucagonomul, cu hiperglicemie, eritem migrator, necrotizant;
   - gastrinomul, manifestat prin sindromul *Zolinger-Ellison* cu bulbită ulceroasă şi alte modificări gastrointestinale;
   - vipomul, manifestat prin diaree apoasă, hipokaliemie, hipoclorhidrie, acidoză metabolică, hipersecreţie de polipeptid pancreatic (PP) fără modificări clinice.
4. Tumori sau hiperplazii suprarenale, prezente în cca 40% de cazuri, de regulă nesecretorii, depistate întâmplător.
5. Tumori tiroidiene, prezente în cca 20% de cazuri, rareori tiroidită sau guşă toxică.
6. Alte tumori (cca 10%) - pulmonare, intestinale, gastrice, testiculare, lipome.

NEM de tip II sunt determinate de modificările genetice ale cromozomului 10 şi sunt clasificate în 2 subtipuri.

NEM de tip IIa (*sindromul Sippl*) cu variante determinate de mutaţiile proto-oncogenei c-ret care includ:

- carcinom medular tiroidian, în peste 90% de cazuri, cu calcitonină crescută, dar fără hipocalciemie evidentă. Rareori creşte ACTH şi serotonina;
- feocromocitom sau paragangliom, în cca 80% de cazuri, de regulă bilaterale, cu multe focare, hipertensiune arterială pronunţată;
- hiperparatiroidie, în cca 50% de cazuri, determinată de hiperplazia paratiroidelor;
- amiloidoză licheniformă cutanată, în cca 20% de cazuri, cu pete şi noduli între scapule, pe gambe, cu prurit pronunţat.

NEM de tip IIb includ:

- carcinom medular tiroidian (cca 90% de cazuri);
- neuroame mucoase, cutanate (peste 90%), deseori pe buze, pleoape, limbă;
- feocromocitom (cca 40% cazuri);
- hiperparatiroidie (cca 5% cazuri);
- facies marfanoid;
- ganglioneuromatoză;
- tulburări gastrointestinale – diaree, peristaltism, constipații, cu preponderență la copii, fiind uneori primele simptome de NEM.

Diagnosticul sindroamelor NEM se completează cu rezultatele investigațiilor hormonale: prolactina, STH, ACTH, catecolamine, insulină, glucagon, calcitonină, nivelul seric de gastrină, somatostatină, polipeptid pancreatic, glucoză, rezultatele metodelor imagistice (radiografii, CT, RMN etc.). Modificările hormonale, metabolice și viscerale reprezintă consecința surplusului sau insuficienței hormonale din combinația semiologică a fiecărei neoplazii în parte. În toate cazurile se recomandă investigarea membrilor familiei.

Tratamentul se va selecta ținând cont de manifestările clinice, extinderea tumorii și posibilele complicații.

Pentru înlăturarea riscului de criză catecolaminică, se recomandă suprarenalectomia în cazul feocromocitomului, urmată și de alte intervenții la necesitate: tiroidectomie, paratiroidectomie cu autotransplantarea unei paratiroide sau a fragmentelor subfascial în partea antebrațului, rezecție parțială de pancreas etc.

Prognosticul este mai favorabil la diagnosticarea precoce a patologiei, fiind urmat de tratament cât mai radical posibil. Capacitatea de muncă a bolnavilor, în majoritatea cazurilor, este evident redusă.

În cazurile avansate, prognosticul este nefavorabil și pentru viață.

Sindroame poliglandulare autoimune

Sindroamele poliglandulare autoimune (SPGA) sunt asocieri de boli endocrine cu etiologie autoimună.

Etiopatogenia. Sunt genetic determinate și poartă caracter familial. Modificările apar după acțiunea îndelungată a factorilor predispozanți, uneori timp de câțiva ani, cu manifestări pe rând a bolilor componente.

Formele SPGA

Tip I – afectează majoritatea fraților și surorilor dintr-o generație, înregistrându-se deseori mutațiile genei AIRE a cromozomului 21 (21q 22.3) cu rol autoimun și nu se asociază cu un anumit tip de HLA.

Se întâlnește rar, apare, de regulă, în primii ani de viață și include:

- candidoză cutaneo-mucoasă cronică, granulomatoasă generalizată;
- hipoparatiroidie;
- insuficiență corticosuprarenală primară;
- componente rare (hipotiroidie primară sau gușă difuză toxică, hepatită cronică activă, anemie pernicioasă, sindrom de malabsorbție, vitiligo, alopeție, hipogonadism primar, gastrită autoimună).

Primele 3 componente poartă denumirea de *HAM*.

Tip II (*sindromul Schmidt*) afectează genele histocompatibilității HLA – DR3, DR4, DR5, DQB1, B8. Se transmite la generațiile unei familii și include:

- insuficiența corticosuprarenală primară (100% din cazuri);
- afectarea tiroidei (tiroidită autoimună cu hipotiroidie în cca 95% de cazuri, gușă difuză toxică în cca 5% de cazuri);
- diabet zaharat insulinodependent (cca 50% cazuri);
- hipogonadism primar (cca 30% cazuri);
- miastenia gravis (cca 30% cazuri);
- vitiligo (cca 25% cazuri);
- componenți rari (anemie pernicioasă, boala Parkinson, serozită, gastrită autoimună, alopeție, timom, dermatomiozită, hepatită cronică activă).

Tip III este familial și include afectarea concomitentă a 2 glande endocrine:

- insuficiență corticosuprarenală cronică și tiroidită autoimună;
- diabet zaharat de tip I și o boală tiroidiană autoimună;
- diabet zaharat de tip I și insuficiență corticosuprarenală cronică.

În SPGA alte glande și țesuturi nu se afectează primar.

Sindromul POEMS (*Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Myeloma Proteins, Skin lesion*) este un polimorfism autoimun care include:

- polineuropatie senzitivă și motorie severă, persistentă;
- organomegalie (hepato-, splinomegalie, limfadenopatie);

- endocrinopatii (hipogonadism primar – 70%, diabet zaharat – 50%, amenoree la femei şi impotenţă, ginecomastie la bărbaţi, hiperprolactinemie);
- boala mielomatoasă (proteina M) cu acumulare de celule plasmatice şi sclerozarea oaselor afectate;
- modificări ale pielii (hiperpigmentare, îngroşare, hirsutism, transpiraţii).

Sindromul DIDMOAD. Sindrom moştenit autozomal-recisiv ce include diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică, surditate nervoasă.

Tabloul clinic a SPGA se prezintă printr-un grup de simptome ale bolilor autoimune componente cu hipo- sau hipersecreţie hormonală şi simptome care demonstrează un grad diferit de afectare a altor organe şi ţesuturi.

Diagnosticul se va confirma cu rezultatele investigaţiilor de laborator (dozări de HLA, anticorpi specifici la insulină, suprarenală, tireoglobulină, tiroperoxidază etc) şi imagistice (radiografii, CT, RMN etc.). Se vor investiga rudele bolnavului fiecare 3 ani, iar la apariţia simptomelor se va efectua dispensarizarea cu investigaţii mai frecvente şi tratament.

Tratamentul include administrarea de medicamente sau intervenţii chirurgicale specifice pentru fiecare boală componentă a sindromului.

Pentru a preveni insuficienţa corticosuprarenală severă, se administrează corticosteroizi, după care şi levotiroxină, triiodtironină (în cazurile cu tiroidită autoimună şi hipotiroidie). Bolnavilor cu diabet zaharat le este indicată insulinoterapia, uneori plasmofereza. În diabetul insipid – *adiuretină, adiurecrină, lizin-vasopresină, pituitrină, hipotiazidă.*

Bolnavii cu hipogonadism primar au nevoie de tratament cu androgeni – bărbaţilor, şi estrogeni sau estrogeni-progestine (ciclic) – femeilor.

În caz de necesitate, se recomandă tratament chirurgical, radioterapie etc.

Prelegerea 19

SINDROMUL X METABOLIC

"Sindromul X" a fost definit de *Reaven* în 1988 sub formă de asocieri la aceeaşi persoană a cel puţin două dintre următoarele variabile:

- insulinorezistenţă – hiperinsulinism;
- scăderea toleranţei la glucoză sau diabet zaharat de tip II;
- hipertrigliceridemie;
- scăderea col-HDL;
- hipertensiune arterială.

Insulinorezistenţa este considerată ca element patogenic comun. Sindromul X este implicat în producerea cardiopatiei ischemice.

Ulterior conceptul a fost lărgit prin adăugarea:

- obezităţii abdominale;
- hiperuricemiei;
- sedentarismului;
- scăderea activităţii fibrinolitice şi tendinţă la tromboză.

Noul concept defineşte „Sindromul X plus" (*Zimmet P.C.*, 1998).

În literatură aceste asocieri patologice sunt caracterizate de diferiţi autori drept:

- boli asociate (*Moga*);
- cvartetul morţii (*Kaplan*);
- cei patru componenţi mari:
  - obezitatea,
  - dislipidemiile,
  - diabetul zaharat,
  - hipertensiunea arterială (*Schwartz*),
- sindromul insulinorezistenţei (*Haffner*);
- sindromul metabolic cardiovascular (*De Fronzo*);
- sindromul plurimetabolic (*Josse*);
- sindromul metabolin (*Hanefeld*).

Hâncu N. (1999) propune de a utiliza termenul de „Sindromul X metabolic", pentru a-l diferenţia de „Sindromul X cardiac" (*Cannon*).

Riscul cardiovascular şi incidenţa sporită pe plan global a sindromului X metabolic fac din acesta o problemă deosebit de importantă pentru

practica medicală. Riscul cardiovascular rezultă din asocierea condițiilor prezentate, al căror efect nu este sumar, ci exponențial. Anomalia, care stă la baza sindromului X metabolic, este insulinorezistența. Aceasta este determinată fie genetic, fie de factorii dobândiți. S-a demonstrat că 25% din populația adultă prezintă insulinorezistență determinată genetic, cu transmitere urmașilor în proporție de 50%.

În SUA „Sindromul X metabolic" este prezent la aproximativ 50-75 milioane de americani. În Republica Moldova el a fost semnalat la peste 40% dintre femei și 20% dintre bărbați trecuți de peste 40 ani.

Etiopatogenia

Principalii **factori de risc** și / sau cauzali ai sindromului X metabolic sunt:

- factorul genetic;
- alimentația hipercalorică bogată în lipide și colesterol;
- sedentarismul;
- îmbătrânirea;
- subnutriția fătului (greutate < 2,5 kg).

• Elementul patogenic principal este insulinorezistența, la care se adaugă elementele stilului de viață nesănătos și vârsta înaintată. De menționat rolul extrem de nociv al alimentației hiperlipidice.

• Componenta genetică nu este cunoscută în totalitate, dar se știe că este implicat un mecanism postreceptor insulinic, în special la nivelul mușchilor scheletici. Fenomenul este accentuat de sedentarism.

• Subnutriția fătului acționează prin deficit enzimatic.

• Nu toate componentele sindromului apar în același timp și la aceeași persoană. Cert este că obezitatea viscerală le precede pe toate, fiind urmată de dislipidemiile aterogene, hipertensiune arterială și starea procoagulantă. Diabetul zaharat de tip II apare mai târziu, fiind precedat de o stare prediabetică de scădere a toleranței la glucoză sau glicemie bazală modificată. În această fază aterogeneza este prezentă, iar riscul cardiovascular este mult crescut. Aceasta explică prezența semnelor de suferință coronariană la persoanele cu diabet zaharat de tip II nediagnosticat.

• Odată apărute, condițiile asociate sindromului X metabolic se amplifică, în mod deosebit riscul cardiovascular şi apariția cardiopatiei ischemice.

• Trebuie menționat rolul aterogen al hiperinsulinismului.

• **Depistarea** elementelor sindromului X metabolic porneşte de la evidențierea obezității abdominale, după care urmează etapele descrise în cazul obezității şi evidențierea celorlalte componente (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemiile, bolile cardiovasculare, hiperuricemii).

• În practica medicală nu este posibilă determinarea insulinorezistenței şi a hiperinsulinismului. Cel mai simplu marker clinic al insulinirezistenței şi hiperinsulinismului este talia ≥80 cm la femei şi ≥94 cm la bărbați independent de valorile IMC. Ele relevă obezitatea viscerală ale cărei efecte nocive sunt incontestabile.

• Dislipedimia aterogenă caracteristică sindromului X metabolic:
- Colesterolul total – 220-249 mg/dl,
- Trigliceridemia – 150-250 mg/dl;
- col-HDL < 40 mg/dl la bărbați şi < 50 mg/dl la femei;
- Hiperlipidemie postprandială;
- LDL – de densitate joasă.

•Valorile sunt orientative, dar sugerează că pragul aterogen al dislipidemiilor este coborât, ceea ce este extrem de important din punct de vedere profilactic.

•Asocierea primelor trei anomalii lipidice este frecvent întâlnită în plan global.

În practică se întâlneşte mult mai frecvent asocierea mai multor factori de risc cardiovascular moderat, decât a unui singur factor foarte sever.

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic şi explorările paraclinice complete, care vor permite încadrarea bolnavilor în una dintre grupele clinice de risc: scăzut, moderat şi crescut, luând în considerare fiecare componentă în parte (obezitate, dislipidemie).

Managementul clinic

Stabilirea obiectivelor se va face pentru fiecare componentă a sindromului. Principalul obiectiv al managementului clinic va fi reducerea riscului cardiovascular prin controlul fiecărui factor care îl determină.

Optimizarea stilului de viaţă în sindromul X metabolic are drept scop:
- scăderea ponderală cu 5-10 kg în aproximativ 3 luni;
- menţinerea noii greutăţi;
- ameliorarea celorlalţi factorii de risc.

Dieta pentru pacienţii cu sindromul X metabolic trebuie să corespundă următoarelor principii:
- adaptare calorică (subcalorică);
- conţinut redus de lipide saturate şi de glucide simple;
- reducerea aportului de sare;
- evitarea consumului de alcool;
- mese regulate şi fracţionate.

Exerciţiul fizic este benefic, reducând insulinorezistenţa periferică. Se va indica acel tip de exerciţiu fizic care poate fi efectuat zilnic şi pe termen lung, ca, de exemplu, mersul pe jos 30-60 minute /zi.

Fumatul se va abandona.

Tratamentul medicamentos se va adresa fiecărui factor implicat şi va fi introdus în caz de ineficienţă a optimizării stilului de viaţă.

Principiul fundamental al farmacoterapiei sindromului X metabolic constă în ameliorarea factorilor fără a provoca efecte adverse asupra altor factori de risc.

În cazul diabetului zaharat se va aplica tratament antidiabetic selectiv, menit să scadă insulinorezistenţa, mecanismul patogenic principal în sindromul X metabolic. În ultimele decenii au fost obţinute progrese în farmacoterapia insulinorezistenţei. Se produc preparate noi din grupa *triglitazonă* şi *metformină*.

Ameliorarea insulinorezistenţei se face prin corectarea stilului de viaţă: dietă adaptată caloric, reducerea aportului de lipide saturate şi de glucide simple, exerciţiu fizic practicat regulat. În prezent este cunoscut rolul metforminei în combaterea insulinorezistenţei la bolnavii cu diabet zaharat de tip II. *Metformina* (Siofor) se administrează în pastile a câte 500 şi 850 mg, doza optimă fiind de 1000 mg/zi. Prin acţiunea şi efectele sale complexe de intensificare a oxidării periferice a glucozei, metformina asigură la bolnavii cu diabet de tip II şi scăderea masei corporale; astfel influenţând benefic mai multe verigi patogenice ale sindromului X metabolic.

Recent a apărut o altă clasă de medicamente – *tiazolindionele* – cu efect specific de ameliorare a insulinorezistenţei. În prezent este utilizată triglitazona şi roziglitazona.

Mecanismul de acţiune şi efectele acestor preparate sunt:
- reducerea insulinorezistenţei la nivelul musculaturii scheletice, fără a stimula secreţia de insulină;
- reducerea producţiei excesive de glucoză de la nivelul ficatului;
- ameliorarea altor factori de risc cardiovascular: dislipidemie, hipertensiune arterială, microalbuminurie.

Principala indicaţie a triglitazonei este diabetul zaharat de tip II, fie ca monoterapie, fie asociată cu insulină sau sulfonilureicele. Eficienţa acesteea se reflectă şi asupra spectrului lipidic.

Medicaţia hipotensivă va fi individualizată şi adaptată circumstanţelor clinice. Se va ţine cont de efectele secundare ale unor medicamente asupra metabolismului lipidic şi glucidic.

Educaţia constă în:
- informarea pacientului despre riscul ce îl comportă asocierea patologică a obezităţii, hipertensiunii, diabetului etc.;
- implicarea pacientului în tratament;
- inducerea capacităţii de autocontrol.

Profilaxia sindromului X metabolic este o acţiune complexă, care vizează toate componentele şi se bazează pe strategii individuale şi populaţionale. Rolul medicului constă în informarea pacientului despre obiectivele principale:

- Optimizarea stilului de viaţă (alimentarea, exerciţiile fizice etc.).
- Controlul obezităţii.
- Depistarea şi controlul alterării toleranţei la glucoză sau a diabetului zaharat.
- Depistarea şi controlul hipertensiunii arteriale.
- Depistarea şi controlul altor factori de risc, în special a dislipidemiei.

Concluzii

Sindromul X metabolic descris iniţial de *Reaven* şi completat ulterior de *Zimmet*, *Hâncu* etc. defineşte asocierea la aceiaşi persoană a mai multor elemente patologice: insulinorezistenţă, hiperinsulinism, scăderea toleranţei la glucoză sau diabet zaharat de tip II, dislipidodemie aterogenă, hipertensiune arterială, obezitate abdominală, hiperuricemie, stare procoagulantă şi sedentarism.

Mecanismul patogenic implicat este insulinorezistenţa. Aceasta este determinată fie genetic, fie prin factori dobândiţi: sedentarism, alimentaţie bogată în lipide saturate şi colesterol, hipercalorică, vârsta.

Markerul clinic al insulinorezistenţei este obezitatea abdominală (creşterea circumferinţei abdominale), în funcţie de care putem aprecia prevalenţa sa de peste 40% din populaţie.

Sindromul X metabolic, prin elementele sale patogenice, determină un risc cardiovascular important, ceea ce impune preocupări pentru depistarea şi tratamentul acestora. Asocierea în cadrul sindromului X metabolic a unei patologii multiple presupune şi o abordare terapeutică complexă şi concomitentă, obiectivul central fiind obezitatea, la care se adaugă ceilalţi factori de risc.

În stabilirea obiectivelor terapeutice şi a metodelor se va ţine cont de toţi factorii prezenţi de risc cardiovascular. Metodele sunt reprezentate de terapia propriu-zisă: stil de viaţă pozitiv, dietă, medicaţie specifică de reducere a insulinorezistenţei (*troglitazonă, metformin*), hipolipemiante, hipotensive, tratament specific diabetului zaharat; educaţie specifică şi continuă; monitorizarea tuturor factorilor de risc şi evaluarea generală periodică.

Prelegerea 20

RISCURILE OBEZITĂȚII. COMPLICAȚII. ASOCIAȚII MORBIDE

Cadrul nozologic. Clasificarea

Supragreutatea (supraponderea) şi obezitatea înseamnă prea multă grăsime în corp ceea ce se manifestă prin creşterea în greutate (*Hâncu N.*, 1999). Aceasta se evaluează prin indicele de masă corporală (IMC):

IMC – greutatea (kg)/înălţime^2 (m). Calculul se poate face şi cu ajutorul unor diagrame speciale.

Valorile normale ale IMC variază între 18,5-24 kg/m^2.

Clasificarea obezităţii după *Hâncu N.* (1999) se face în funcţie de mai multe criterii. Pentru practică este foarte operantă clasificarea în funcţie de IMC şi talie (circumferinţa abdominală).

Tabelul 13

Clasificarea obezităţii în funcţie de IMC

IMC (kg/m^2)	Denumirea
18,5-24, 9 kg/m^2	Normal
25,0–29,9 kg/m^2	Supragreutate (suprapondere)
30,0-34,9 kg/m^2	Obezitate de gradul I
35,0-39,9 kg/m^2	Obezitate de gradul II
peste 40 kg/m^2	Obezitate de gradul III (extremă)

Tabelul 14

Clasificarea obezităţii în funcţie de distribuţia ţesutului adipos

Tipul obezităţii	Talia	
	bărbaţi	femei
Abdominală	≥94	≥80
Gluteofemurală	<94	<80

Tabelul 15

Riscul cardiovascular în funcţie de talie şi sex

Sexul	Risc scăzut	Risc probabil	Risc crescut
Bărbaţi **Femei**	< 94 cm < 80 cm	94 – 101 cm 80 – 87 cm	≥ 102 cm ≥ 88 cm

Tabelul 16

Riscurile obezităţii în funcţie de IMC şi talie

Condiţia clinică IMC kg/m²		Riscul bolilor asociate raportat la talie (circumferinţa abdominală)			
		Bărbaţi	94-101cm	**Bărbaţi**	≥ 102
		Femei	80-87cm	**Femei**	≥ 88
Normal	18,5 – 24,9	Nu este demonstrată		Nu este demonstrată	
Supragreutate	25,0 – 29,9	+		++	
Obezitate de gr. I	30,0 – 34,9	++		+++	
Obezitate de gr. II	35,0 – 39,9	+++		+++	
Obezitate de gr.III (obezitate extremă)	≥ 40	++++		++++	

Notă:

+ **- Risc moderat;**
++ **- Risc crescut;**
+++ **- Risc foarte crescut;**
++++ **- Risc extrem.**

IMC-ul clasifică greutatea corporală în greutate normală, supragreutate (suprapondere) şi trei grade de obezitate. Distribuţia ţesutului adipos se apreciază în practică prin valorile circumferinţei abdominale sau ale taliei. Măsurarea taliei se face la jumătatea distanţei dintre rebordul costal şi creasta iliacă superioară, la nivelul liniei axilare medii. Valorile se interpretează în funcţie de sex. Ele clasifică obezitatea în tipul abdominal şi tipul gluteo-femural.

• Obezitatea abdominală indică distribuţia ţesutului adipos în regiunea abdominală.

O variantă a acesteea este obezitatea viscerală, care se referă la acumularea intraabdominală a ţesutului adipos.

Obezitatea abdominală, în special cea viscerală, sunt indicatori ai riscului cardiovascular şi ai insulinorezistenţei – hiperinsulinismului.

• Obezitatea gluteo-femurală defineşte distribuţia ţesutului adipos în regiunea coapselor şi a feselor. Riscurile descrise anterior sunt mai reduse la acest tip de obezitate.

Prin asamblarea valorilor IMC şi a taliei rezultă o bună evaluare a riscurilor obezităţii. Riscurile bolilor asociate cresc în funcţie de creşterea IMC şi a taliei.

Importanţa obezităţii se apreciază prin:
- frecvenţă;
- riscurile induse;
- costul crescut al îngrijirii pacienţilor.

Frecvenţa. Prevalenţa obezităţii şi supraponderii a devenit epidemică în toate ţările dezvoltate şi în majoritatea celor în curs de dezvoltare, cuprinzând 40-80% din populaţia adultă. Conform datelor OMS, în ultimii zece ani obezitatea a crescut cu 10-40% fiind mult mai frecventă la populaţia ce face parte din clasele sociale cu venituri reduse. În Republica Moldova circa 40% din populaţia adultă este supraponderală IMC ≥ 25 kg/m^2 şi 20% este obeză (IMC ≥ 30 kg/m^2).

Riscurile obezităţii. Obezitatea, în special cea abdominală, este însoţită de creşterea riscului cardiovascular, diabetogen şi oncogen. De fapt, se poate afirma că aproape toate organele şi sistemele sunt afectate în obezitate.

Mortalitatea generală creşte direct proporţional cu gradul obezităţii, fiind de trei ori mai mare la un IMC 45 kg/m^2 faţă de cea întâlnită la un IMC de 20 kg/m^2. În ţările dezvoltate, costul direct şi indirect al obezităţii se apreciază la 4-8% din bugetul total alocat sănătăţii.

Concluzie

Obezitatea este definită ca o creştere în greutate determinată de „prea multă grăsime în corp". Se exprimă prin IMC (indicele de masă corporală = G/I^2, cu valori normale între 18,5-24,9 kg/m^2.

Supragreutatea (supraponderea) este definită prin valori IMC – 25,0 – 29,9 kg/m². Valorile IMC ≥ 30 kg/m² definesc obezitatea. Obezitatea abdominală este considerată la valorile taliei ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei.

Obezitatea, în special cea de tip abdominal, este asociată cu un risc cardiovascular crescut.

Prevalența crescută la nivel global, complicațiile multiple și mai ales riscul cardiovascular deosebit, costurile directe și indirecte ridicate pe care le implică îngrijirea obezității, fac din aceasta o problemă majoră a sănătății publice.

Riscurile obezității sunt foarte mari. Ele pot fi apreciate printr-o serie de parametri cum ar fi:

- mortalitatea;
- asocierea obezității cu diabetul zaharat de tip II;
- hipertensiunea arterială;
- dislipidemii;
- boli cardiovasculare;
- complicații respiratorii;
- complicații osteoarticulare etc.

Consecințele medicale ale supraponderii – obezității (după *N.Hâncu*, 1999).

I. Consecințele mecanice:

- lumbago;
- accidente profesionale sau rutiere;
- incontinență urinară;
- edem și celulită;
- plăgi și ulcerații trofice;
- constipație, disconfort abdominal, balonări;
- reflux esofagian.

II. Consecințele metabolice:

- insulinorezistentă;
- diabet zaharat de tip II, scăderea toleranței la glucoză, glicemie bazală modificată;
- dislipidemie;
- boli cardiovasculare aterosclerotice;
- litiază biliară;

• hirsutism;
• cancer de sân, uter, prostată;
• sterilitate;
• dismenoree;
• gută.

III. Consecinţe mecanice şi metabolice:
• hipertensiune arterială;
• dispnee;
• varice, hemoroizi;
• artroze;
• transpiraţii;
• insuficienţă respiratorie;
• apnee în somn;
• în sarcină: naştere prematură, eclampsie.

Distribuţia abdominală a ţesutului adipos se asociază cu patologii specifice (după *N.Hâncu*, 1999).

I. La bărbaţi obezitatea abdominală poate fi asociată cu:
• cardiopatie ischemică;
• diabet zaharat de tip II;
• dislipidemie;
• accidente vasculare cerebrale;
• hipertensiune arterială;
• artroze;
• ulcer gastroduodenal;
• apnee în somn.

II. La femei obezitatea abdominală poate fi asociată cu:
• infarct miocardic şi angină pectorală;
• diabet zaharat de tip II;
• accidente vasculare cerebrale;
• cancer uterin;
• hirsutism, dismenoree;
• ovar polichistic;
• litiază biliară şi renală;
• gută;
• probleme psihosociale.

S-au stabilit un şir de asocieri morbide şi complicaţii ale obezităţii. Enumerăm principalele:

I. Obezitatea şi bolile cardiovasculare

• Multiple studii au demonstrat că la obezi există o prevalenţă crescută a patologiei cardiovasculare: cardiopatie ischemică, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială şi o mortalitate crescută de etiologie cardiovasculară.

• Obezitatea prezintă un risc coronarian independent, cu fiecare kilogram peste greutatea normală riscul coronarian creşte cu 3,1%.

• Riscul coronarian al obezităţii se manifestă şi prin faptul că favorizează alţi factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, dislipidemiile, diabetul zaharat, hiperuricemia, hiperfibrinogenemia şi tendinţa la tromboză. Elementul comun al acestora este obezitatea abdominală care favorizează insulinorezistenţa şi hiperinsulinismul, determinând tabloul clinic al sindromului X metabolic.

II. Obezitatea şi hipertensiunea arterială

• Obezitatea, în special cea abdominală, este un factor de risc puternic şi independent pentru hipertensiunea arterială.

• Hipertrofia ventriculară stângă creşte o dată cu creşterea IMC, indiferent de vârstă.

III. Obezitatea şi diabetul zaharat

Obezitatea, în principal cea abdominală, determină insulinorezistenţă, moment important în patogenia diabetului zaharat de tip II, reprezentând astfel un important factor de risc diabetogen. Riscul de apariţie al diabetului zaharat creşte de 40 de ori la un IMC de 30 kg/m^2 faţă de IMC de 22 kg/m^2. Prin scădere ponderală, apariţia diabetului zaharat scade cu 50%. Nu se exclude probabilitatea inducerii de către factorii comuni, genetici sau de mediu, atât a obezităţii, cât şi a diabetului: genetic poate fi alterată acţiunea insulinei la nivelul musculaturii scheletice, ceea ce duce la insulinorezistenţă – hiperinsulinism, favorizând astfel depozitarea trigliceridelor în ţesutul adipos, în condiţiile unui mod de viaţă nesănătos (alimentaţie hipercalorică, sedentarism etc.).

Relaţia obezitate – insulinorezistenţă se poate explica prin substanţele eliberate de adipocite: acizi graşi liberi (care reduc utilizarea glucozei la nivel muscular, ciclul Randle, şi cresc producţia hepatică de glucoză), factorul de necroză tumorală (TNF – α (alfa), care induce insulinorezistenţă, leptina etc.

IV. Impactul obezității asupra diabetului:

• Provoacă insulinorezistentă și prin aceasta:
  - predispune la diabet de tip II, diabet gestational;
  - crește riscul instalării definitive a diabetului după un diabet gestațional;
  - crește necesarul pentru medicație orală sau insulină;
  - alterează controlul glicemic.

• Determină alți factori de risc:
  - hipertensiune arterială;
  - dislipidemie.

• Predispune la complicații ale diabetului: macrovasculare și microvasculare.

• Teama de creștere în greutate care la adolescenți poate fi un obstacol în obținerea controlului glicemic și o motivație de a nu renunța la fumat.

• Controlul ponderal și modificarea modului de viață reprezintă o metodă eficientă de prevenire a diabetului zaharat de tip II, inclusiv în situațiile în care este prezentă scăderea toleranței la glucoză sau glicemia bazală modificată.

V. Obezitatea și dislipidemiile

Obezitatea abdominală, în principal cea viscerală, este asociată cu dislipidemile aterogene, riscul cardiovascular crescând astfel substanțial.

Dislipidemiile sunt reprezentate de:
- hipertrigliceridemie;
- hiperlipidemie postprandială;
- scăderea colesterolului – HDL;
- creșterea raportului col total /col – HDL;
- creșterea concentrației lipoproteidelor de densitate joasă.

VI. Obezitatea și sindromul X metabolic

Obezitatea viscerală, prin insulinorezistența pe care o determină, reprezintă prima componentă a sindromului X metabolic.

VII. Obezitatea și cancerul

Obezitatea este asociată cu dezvoltarea diverselor forme de cancer, cele mai frecvente fiind:

- cancerul mamar, uterin și ovarian (ca urmare a creșterii nivelului de estrogeni în exces față de progesteron);

- cancerul de prostată;
- cancerul de colon şi rect.

VIII. Alte complicaţii şi asociaţii morbide în obezitate:

• Patologia digestivă în obezitate este corelată cu:
  - litiaza biliară;
  - steatoza hepatică;
  - hernie ombilicală, inghinală;
  - hemoroizi.

• Patologia osteo-atriculară în obezitate este un factor de risc pentru:
  - lumbago acut şi cronic;
  - coxartroză, gonartroză.

• Patologie obstetricală, ginecologică, endocrină:
  - tulburări de ciclu menstrual, infertilitate, hirsutism;
  - macrosomie fetală, defect de tub neural;
  - diabet gestaţional, hipertensiune, cezariene repetate;
  - răspuns redus la prolactină, scăderea conţinutului hormonului de creştere, perturbarea hormonilor sexuali (hiperandrogenism la femei), secreţie sporită de cortizol;
  - hipotiroidie.

• Alte complicaţii ale obezităţii:
  - insuficienţă venoasă, tromboză profundă;
  - insuficienţă respiratorie, apnee în somn;
  - celulită, limfedem, micoze;
  - incontinenţă urinară;
  - plăgi şi ulceraţii trofice;
  - defect estetic.

• Scăderea calităţii vieţii.

Calitatea vieţii obezului este afectată din cauzele enumerate. La acestea se adaugă şi probleme de adaptare socială, profesională, familială şi stări depresive.

Riscurile obezităţii:

Riscurile determinate de obezitate sunt foarte mari. Ele pot fi apreciate printr-o serie de parametri cum ar fi:

- mortalitatea;
- asocierea cu diabetului zaharat de tip II;

- asocierea cu hipertensiunea arterială;
- asocierea cu dislipidemiile;
- asocierea cu bolile cardiovasculare;
- constituirea sindromului X metabolic;
- complicaţii respiratorii;
- complicaţii endocrine, ginecologice, obstetricale, cancer;
- complicaţii osteoarticulare;
- scăderea calităţii vieţii.

Managementul clinic al obezităţii

Managementul greutăţii reprezintă acţiunile complexe prin care se realizează obiectivele terapeutice propuse:

- Scăderea ponderală.
- Menţinerea noii greutăţi.
- Profilaxia obezităţii.

În cadrul acestor acţiuni se are în vedere întotdeauna:

- Controlul maladiilor asociate (diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare etc.)
- Controlul complicaţiilor.

Managementul clinic al obezităţii cuprinde scăderea ponderală şi menţinerea noii greutăţi, astfel încât criteriile obezităţii să fie reduse.

Strategia de abordare a managementului clinic al obezităţii se bazează pe ciclurile „Scădere ponderală – menţinere". Concret este vorba de o scădere ponderală moderată, de aproximativ 10%, obţinută aproximativ în 3 luni, program ce poate fi repetat până la atingerea greutăţii propuse.

Această strategie este determinată de faptul că greutatea ideală este greu de atins şi de menţinut. Totodată se ştie că scăderea ponderală cu 5-10% este mai uşor de obţinut şi se răsfrânge benefic asupra sănătăţii şi previne progresarea patologiilor asociate şi a complicaţiilor.

- Terapia propriu-zisă a obezităţii include:
  - dietă subcalorică;
  - terapie comportamentală referitor la regimul alimentar;
  - exerciţiu fizic;
  - tratament medicamentos, în special în patologiile asociate.

- Educaţie specifică.
- Monitorizare.
- Evaluare.
- Scăderea ponderală în aproximativ 3 luni.
- Menţinerea ponderală timp de 3-6 luni. Ea se bazează pe dietă moderat hipocalorică, exerciţiu fizic intensiv, educaţie continuă.

Profilaxia primară se adresează întregii populaţii şi are drept scop prevenirea obezităţii. Profilaxia secundară se referă la menţinerea noii greutăţi obţinute şi controlul patologiilor asociate obezităţii.

Prelegerea 21

HIPERPROLACTINEMIA

Heperprolactinemia reprezintă creşterea nivelului prolactinei serice peste valorile normale. Ea este fiziologică în timpul sarcinii şi alăptării. La gestaţie, prin hiperplazia celulelor lactotrofe, secundară concentraţiei crescute de estrogeni, arealul celular secretant de prolactină (PRL) atinge aproximativ 20% din totalitatea ţesutului hipofizar. Astfel se asigură nivele ridicate de PRL încă din primul trimestru de sarcină, cu creştere proporţională cu vârsta a produsului de concepţie până la valori de 150-300 ng/ml la naştere. În timpul lactaţiei, sucţiunea mamelonului provoacă, pe fondul unei prolactinemii constante, piscuri de până la 200-400 ng/ml.

Hiperprolactinemia patologică este definită ca o creştere constantă a PRL serice peste 20 ng/ml la femeie şi 15 ng/ml la bărbat şi este variabilă în funcţie de factorul etiologic (sub 100 ng/ml în hiperprolactinemiile induse şi peste 100 ng/ml, până la 1000 ng/ml în cele tumorale).

Etiologia hiperprolactinemiilor patologice:
(după *C. Dumitrache*, 1998)

1. Afecţiuni hipotalamice:
- infiltrative – histiocitoză X, sarcoidoză;
- inflamatorii – encefalite;
- tumori:
    • primare (craniofaringiom, gliom, astrocitom, tuberculom, pinealom, germinom);
    • secundare (metastaze).
- traumatisme cranio-cerebrale;
- afecţiuni vasculare;
- postiradiere.

2. Leziuni ale tijei hipotalamo-hipofizare:
- secţiuni (chirurgicale, traumatice);
- compresiuni exercitate de tumori ale regiunii hipotalamo-hipofizare;
- afecţiuni vasculare.

3. Leziuni hipofizare:
- tumori hipofizare hipersecretante de PRL;
- tumori mixte (secretante de PRL şi GH, ACTH, TSH);
- hiperplazia celulelor lactotrofe;
- Empty sella.

4. Medicamentoase:
- psihotrope (fenotiazide, antidepresive triciclice, etc.);
- antihipertensive;
- antihistaminice;
- opiacee şi opioide;
- hormoni (estrogeni, contraceptive orale);
- izoniazidă.

5. Producţia ectopică de PRL:
- neoplasm renal;
- neoplasm bronşic.

6. Boli endocrine:
- hipotiroidism primar;
- boala Addison;
- carcinom adrenal feminizant;
- sindromul ovarelor polichistice;
- hipoglicemia.

7. Boli cronice:
- insuficienţă renală cronică;
- insuficienţă hepatică, ciroză.

8. ***Leziuni iritative ale peretelui toracic:***
- inflamaţii, mastite, herpes Zoster;
- traumatisme, stimulare mecanică, arsuri.

9. Hiperprolactinemia idiopatică

Hiperprolactinemia patologică poate fi consecinţa unor:

a) dereglări hipotalamice funcţionale induse de stres psihic, efort, hormoni sau medicamente;

b) dereglări hipotalamice mecanice: leziuni hipotalamice sau tumori hipofizare secretorii sau nesecretorii (dar care împiedică circulaţia sângelui în vasele porte);

c) dereglări hipotalamice induse prin stimulări nervoase periferice – stimulii nervoşi pot avea punct de plecare mamar sau toracic.

Semiologia clinică este determinată de secreţia în exces a prolactinei.

Sindromul hiperprolactinic la femei se exprimă prin galactoree (spontană sau abundentă, uni- sau bilaterală, permanentă sau intermitentă), uneori modificări ale sânilor.

Sindromul gonadic, care de obicei primează galactoreei, constă din:

- tulburări de ciclu menstrual până la amenoree;
- sterilitate secundară prin anovulaţie;
- involuţia tractului genital ca urmare a hipoestrogenismului secundar indus.

Se poate adăuga sindromul metabolic (consecinţă a efectului lipolitic, hiperglicemiant şi anabolic proteic al prolactinei).

Sindromul hiperprolactinic la bărbat asociază sindromul mamar (ginecomastie şi rar galactoree) cu cel gonadic (diminuarea libidoului şi tulburări sexuale, înfertilitate).

Sindromul hiperprolactinic apărut prepubertar determină, indiferent de sex:

- anihilarea sexualizării secundare;
- regresia rapidă a caracterelor sexuale secundare, eventual dobândite pubertar;
- hipotrofia staturală în cazul etiologiei tumorale prin compresiunea ţesutului hipofizar activ.

În cazul etiologiei tumorale (**prolactinom**) se adaugă:

- sindromul tumoral hipofizar;
- sindromul de insuficienţă parţială sau globală hipofizară.

Sindromul mamar din hiperprolactinemie se datorează acţiunii prolactinei asupra glandei mamare şi capacităţii acestui hormon de a iniţia şi menţine secreţia lactată.

Sindromul gonadic este consecinţa inhibării de către prolactina în exces a pulsaţiilor gonadotropilor cu insuficienţă gonadică secundară.

Date de laborator:

- prolactina bazală: valorile prolactinei sunt crescute în normă - 0-20 ng/ml la femeie şi sub 10 ng/ml la bărbaţi);
- testul de frenaj cu L-Dopa determină în mod normal scăderi ale prolactinei cu un maximum la 180 minute după administrarea a 500 mg L-Dopa per os.

Testul este negativ în caz de adenom prolactinic voluminos şi hipersecretant:

- Testul de stimulare cu TRH (200-400 μg TRH administrat i.v.): normal după 30 minute valorile prolactinei cresc net; creşterea este moderată sau nulă în adenomul prolactinic;
- Gonadotropii urinari şi plasmatici sunt scăzuţi;
- Estrogenii şi complexul pregnandial (CPG) la femei şi testosteronul la bărbaţi sunt scăzuţi.

Tratamentul hiperprolactinemiei este individualizat în funcţie de etiologie şi are ca obiective:

- anihilarea factorului ce determină excesul de PRL;
- îndepărtarea sursei tumorale;
- normalizarea nivelului prolactinemiei serice şi relansarea gonadostatului;
- corectarea insuficienţei uni- sau pluritrope asociate;
- prevenirea şi tratarea bolilor ce asociaza exces de prolactină.

În cazul prolactinomului (cauza frecventă de hiperprolactinemie), tratamentul vizează îndepărtarea sursei de prolactină prin următoarele ***mijloace:***

- medicamentos (*bromcriptină* în doze mari);
- chirurgical (hipofizectomie prin abord transfenoidal sau transfrontal);
- radioterapie (în doze mari > 10.000 r);
- tratament combinat.

În hiperprolactinemiile patologice de altă etiologie, obiectivul terapeutic principal este înlăturarea agentului etiologic (prin evitarea stimulării mamilonului, tratamentul unor plăgi toracice, întreruperea unor medicaţii).

Punerea în repaus a celulelor secretoare se poate face cu agonişti dopaminici (bromcriptina în doze medii), hormoni tiroidieni (în doze inhibitoare ale TRH).

Bromcriptina reprezintă tratamentul de elecţie al hiperprolactinemiilor patologice, indiferent de etiologia lor, şi poate fi folosită şi pentru suprimarea secreţiei lactate la femeile cu mastită puberală sau inhibarea lactaţiei la femeile cu naştere prematură.

Acţionând asupra receptoriilor dopaminergici de pe suprafaţa celulei (normale sau tumorale), bromcriptina inhibă sinteza şi secreţia prolactinei (efect antisecretor la doze de 5-10 mg/zi), iar în cazul prolactinoamelor reduce volumul tumoral, exercitând, la doze mari (10-30 mg/zi), efect citolitic antitumoral.

ANEXA I

Table 1

Values, names and symbols of the prefixes recommended for use according to SI

Coefficient	Prefix	Symbol
10-3	milli	m
10-6	micro	µ
10-9	nano	n
10-12	pico	p
10-15	femto	f
10-18	atto	a
10 3	kilo	k
10 6	mega	M
10 9	giga	G
10 12	tera	T
10 15	peta	P
10 18	exa	E

Table 2

Conversion table for concentrations of main biochemical parameters (from "mg/dl" to "mmol/l")

PARAMETER	UNITS	MULTIPLY-BY	NEW(SI) UNITS
GLUCOSE	mg/dl	0.05549	mmol/l
CREATININE	mg/dl	88.4	µmol/l
CHOLESTEROL	mg/dl	0.0258	mmol/l
TRIGLYCERIDE	mg/dl	0.0113	mmol/l
BILIRUBIN	mg/dl	17.1	µmol/l

Table 3

Conversion table for concentrations of main hormonal parameters

Hormone	Old units	Multiply-by	New(SI) units
Insulin (IRI)	mU/l	7.184	pmol/l
C-peptide	μg/l	330.0	pmol/l
Glucagon	ng/l	0.2869	pmol/l
Somatostatin	ng/l	0.625	pmol/l
STH	μg/l	47.0	pmol/l
ACTH	ng/l	0.222	pmol/l
β-endorphin	ng/l	0.2899	pmol/l
Cortisol	μg/l	2.759	nmol/l
Aldosterone	ng/l	2.774	pmol/l
Prostaglandins (A1+E1)	μg/l	2.969	nmol/l
Prostaglandin F2α	μg/l	2.835	nmol/l

Note: **Mol** = the number of grams of the substance, quantitatively equal to its molecular weight.

Table 4

Conversion table for main nuclear medicine parameters

Parameter	**SI name(symbol)**	**Old name(symbol)**	**Formula**
Energy dose	Gray(Gy)	Rad(rd)	1rd=10 -2 Gy
Activity of a radioactive substance	Becquerel(Bq)	Curie(Ci)	1Ci=37GBq

ANEXA II

Valorile normale ale testelor bazale și dinamice în explorarea funcției endocrine

Hipotalamusul

Vasopresina plasmatică – 2,5 – 8 ng/L/ 1 – 4,5 pmol/L.

Test la deshidratare cu pierdere a 3-5% din greutatea corporală: în normă densitatea urinară > 1010 – 1015; osmolaritatea urinară 400 – 800 mOsm/kg.

Hipofiza

STH (GH) bazal – 5-10ng/mL (10-20mUI/L);
- teste de inhibiție prin hiperglicemie provocată: GH < 1 ng/mL (2mUI/L);
- test de stimulare cu insulină 0,1 U kg/corp: GH crește la >10 ng/mL (20 mUI/L).

Prolactina < 20 ng/ mL (M<450U/L, F<600 U/L).

TSH bazal - 0,5-5,7mU/L;

TSH după stimulare cu TRH> crește cu > 5mU/L;

ACTH bazal – 3-15 pmol/L; ritm circadian.

FSH faza foliculară – 1-9 U/L;
- vârf ovulator – 25-30 U/L;
- faza luteală – 1-12 U/L;

FSH bărbați - 5-20 UI/L;

LH faza foliculară -12 U/L;
- vârf ovulator - 25-100 U/L;
- faza luteală – 1-12 U/L

LH bărbați - 5-20 UI/L;

GUT (gonadotropi urnări totali) – 10-20 U șoarece (activitate biologică).

Tiroida

ioduria (iodul anorganic urinar) peste 50 µg/1g creatinină/24h;

PBI (protein bound iodine) – iodemia proteică – 4-8 µg/dL;

tiroxina (T_4) – 4-11 μg/dL (70-140 nmol/L);
triiodtironina (T_3) – 80-220 ng/dL (1,2 – 3 nmol/L);
free T_4 – 9-22 pmol/L;
thyroxin binding globulin (TBG) – 7-17 mg/L;
RIC (radio-iodo-captarea) - 5-10%/ 2 h;
- 10-20%/ 24 h;
anticorpi antitiroidieni (antitireoglobulina şi antimicrozomiali-antiperoxidază): titru > 1/20.

Paratiroida
calcitonina < 50 pg/mL / < 27pmol/L;
parathormonul (PTH) < 10-65 pg/mL;
calciul ionizat 4-4,6 mg/dL (1-1,5 mmol/L)
total – 9-10,5 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L)
fosforemie – 2,5-4,5 mg%;

Pancreasul
insulină plasmatică – 5-20 μU/mL;
peptida "C" plasmatică – 0,5-2 ng/mL;
glucagonul plasmatic – 50-100 pg/mL;
glicemia a jeun – 75-115 mg/dL;
test de toleranţă la glucoză – glicemia la 2 ore;
normal < 140 mg/dL;
toleranţă anormală la glucoză: 140-200 mg/dL;
diabet zaharat > 200 mg/dL;
Hemoglobina glicozilată sub 8% ($HbA1_C$);

Corticosuprarenala
Cortizolemia matinală (8 a.m.) – 8-24μg/dL;
la 4 p.m. – 2-15μg/dL.
În cursul testului la dexametazon: cortizol < 5 μg/dL;
17-OHCS urinari – 2-10 mg/zi sau 4mg/1g createnină urinară/24 h;
17-KS urinari: femei – 4-15 mg/zi;
bărbaţi - 7-25 mg/zi;
DHEA – 0,2-20 μg/L;

DHEAS – 0,8-3,4 μg/dL;
17 – α (alfa) – hidroxiprogesteron: femei – 0,3-4,2 μgL;
bărbaţi - 0,5 – 2,5 μg/L;
aldosteronul plasmatic < 8 ng/dL;
activitatea reninică a plasmei în ortostatism 3,2 ±1,1 ng/mL/ h.

Medulosuprarenala
- Catecolamine serice:
  - adrenalina – 30-95 pg/mL (170-520 pmol/L);
  - noradrenalina – 15-475 pg/mL (0,2-2,9 nmol/L);
- Catecolamine urinare:
  - adrenalina < 50 μg/zi;
  - totale (adrenalina şi noradrenalina) < 120 μg/zi;
  - acid vanilmandelic < 6-8mg/zi (< 35 μmol/zi).

Gonadele
- Estrogenii plasmatici:
  - femei – bazal 20-60 pg/mL (70-220pmol)
    vârf ovulator > 200 pg/mL (> 740 mol/L);
  - bărbaţi – <50 pg/mL (< 180 pmol/L).
- Progesteronul plasmatic:
  - femei – faza luteală 10-20 ng/mL (30-64 nmol/L);
  - faza foliculară < 2 ng/mL (< 6 nmol/L);
  - bărbaţi - < 2 ng/mL (< 6 nmol/L);

CPG (complex pregnandiol urinar) – 4-6 mg/24 h, în ziua 21 a ciclului menstrual.

Testosteronul plasmatic
- Femei - < 1ng/mL (< 3,5 nmol/L).
- Bărbaţi - 3-10 ng/mL (10-35 nmol/L) prepubertar – 0,05-0,2 ng/mL (0,2-0,7 nmol/L)

BIBLIOGRAFIE

1. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA. Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd; 1997, 1930 P. (ISBN 0-471-93930-7)

2. Balabolkin MI. Endocrinology. 2nd ed. Moscow: Universum Publishing; 1998, 582 P. (ISBN 5-7736-0018-8) (In Russian)

3. Balabolkin MI. Diabetology. Moscow: Meditsina; 2000, 672 P. (ISBN 5-225-04591-X) (In Russian)

4. Baranov VG. Textbook of clinical endocrinology. Sankt Petersburg: Meditsina; 1977, 664 P. (In Russian)

5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser K, Longo DL, Jameson JL. Harrison's manual of medicine. 15th PDA/Book ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2003. (ISBN 007143125X)

6. Burch WM. Endocrinology. 3rd ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1994, 216 P. (ISBN 0-683-01131-6)

7. Coculescu M. Endocrinologie clinică. Ed. a III-a. Bucureşti: Ed. Medicală; 1998, 160 P. (ISBN 973-39-0347-7) (In Romanian)

8. Drury PL, Howlett TA. Endocrinology. In: **Kumar P, Clark M (eds). Clinical medicine.** 4th ed. Edinburgh (UK): W.B.Saunders; 1999. 1326 P., p.895-958. (ISBN 0-7020-2458-9)

9. Dumitrache C. Endocrinologie mică enciclopedie. Bucureşti: Editura Național; 1998, 480 P. (ISBN 973-9308-84-8) (In Romanian)

10. Dumitru EM. Endocrinologie. Cluj Napoca: Tipografia UMF; 1996, 194 P. (In Romanian)

11. Efimov AS. Diabetic angiopathies. Moscow: Meditsina; 1989, 288 P. (ISBN 5-225-01218-3) (In Russian)

12. Efimov AS, Bodnar PN, Zelinsky BA. Endocrinology. Kiev: Vyshcha Shkola; 1983, 328 P. (In Russian)

13. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 1998. (Section Endocrinology and metabolism. In: Romanian Edition. Bucureşti: Teora; 2001, 2842 P., p. 2159-2506, ISBN 973-20-0265-4) (In Romanian)

14. Felig P, Baxter JD, Frohman LA. Endocrinology and metabolism. 3rd ed. New York (NY): McGraw-Hill; 1995, 1940 P. (ISBN 0-07-020448-9)

15. Felig P, Frohman L. Endocrinology and metabolism. 4th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2001, 1562 P. (ISBN 0070220018)

16. Gale EAM, Anderson JV. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: **Kumar P, Clark M (eds). Clinical medicine.** 4th ed. Edinburgh (UK): W.B.Saunders; 1999, 1326 P., p.959-1005. (ISBN 0-7020-2458-9)

17. Grossman A. Clinical endocrinology. 2nd ed. London (UK): Blackwell Science; 1997, 1184 P. (ISBN 0-86542-629-5)

18. Hâncu N. Obezitatea şi dislipidemiile în practica medicală. Bucureşti: Editura INFO-Medica; 1998, 244 P. (ISBN 973-98331-9-5) (In Romanian)

19. Hâncu N, Vereşiu IA. Diabetul zaharat. Nutriția. Bolile metabolice. Bucureşti: Editura Național; 1999, 630 P. (ISBN 973-9459-20-X) (In Romanian)

20. Ionescu-Târgovişte C. Diabetologie modernă. Bucureşti: Editura Tehnică; 1997, 560 P. (ISBN 973-31-1056-6) (In Romanian)

21. Jubiz W. Endocrinology. A logical approach for clinicians. New York (NY): McGraw-Hill Book Company; 1979, 418 P. (ISBN 0-07-033065-4)

22. Kahn CR. New concepts in the pathogenesis of diabetes mellitus. In: **Schrier RW, Baxter JD, Abboud F, Fauci AS (eds). Advances in internal medicine.** Vol 41. Chicago (IL): Mosby-Year Book, Inc.; 1996, 745 P., p.285-314. (ISBN 0-8151-8314-3)

23. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. New York (NY): Wilson Churchill LivingStone; 2002, 1500 P. (ISBN 0721691846)

24. Lavin N. Manual of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Boston/ New York (NY): Little, Brown and Company; 1994. (ISBN 0721691846) (Lavin N. Endocrinology. Translated by V.Kandror.

Moscow: Praktika; 1999, 1128 P., ISBN 5-89816-018-3) (In Russian)

25. Mazzaferri EL. Textbook of endocrinology. 3rd ed. New York (NY): Medical Examination Publishing Company; 1985, 840 P. (ISBN 0-87488-514-0)

26. Potemkin VV. Endocrinology (Translated from Russian by Arthur Aksenov**).** Moscow: Mir Publishers; 1981, 332 P.

27. Potemkin VV. Endocrinology. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1986, 430 P. (In Russian)

28. Starkova NT. Textbook of clinical endocrinology. Sankt Petersburg: Piter-Press; 1996, 540 P. (ISBN 5-88782-154-X) (In Russian)

29. Williams RH. Textbook of endocrinology. 4th ed. Philadelphia (PA): W.B.Saunders Company; 1968. (Williams RH. Traité d'endocrinologie. Translated by Jean Gontier. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1972, 1348 P., Editor's No. 9091) (In French)

30. Zbranca E, Mogoş V, Galeşanu C, Vulpoi C. Endocrinologie clinică. Vaslui: Editura Cutia Pandorei; 1997, 240 P. (ISBN 973-98152-4-3) (In Romanian)

***Note**: References were given according mainly to the "Vancouver style" , recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (http: //www.icmje.org/).*

ADRESE INTERNET

Internet WWW Links

1. **American Association of Clinical Endocrinologists**
   http://www.aace.com/
2. **Bart's Department of Endocrinology - Links**
   http://www.mds.qmw.ac.uk/endocrinology/links.htm
3. **Doctor's Guide- Global Edition**
   http://www.docguide.com/
4. **DR. ROSE'S PERIPHERAL BRAIN**
   http://faculty.washington.edu/momus/PB/tableofc.htm
5. **Editura Teora**
   http://www.teora.ro/
6. **ENDOCRINE SYSTEM**
   http://www.univ-st-etienne.fr/lbti/Mednucl/AtlasEnd/aindex.htm
7. **ENDOCRINOLOGY LINKS**
   http://www.il-st-acad-sci.org/health/endolink.html
8. **Endocrinology Links**
   http://www.fpnotebook.com/END79.htm
9. **Google**
   http://www.google.com/
10. **Hardin MD : Endocrine System, Endocrinology & Hormones**
    http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/endocrin.html
11. **Harrison's Online: Home**
    http://harrisons.accessmedicine.com/
12. **IDF - International Diabetes Federation**
    http://www.idf.org/home/
13. **Links to Endocrinology Resources.**
    http://www.geocities.com/medcin/endocrn.html

14. **New Logic Marketing - Endocrinology Links**
    http://www.newlogicmarketing.com/endocrinology.htm
15. **Penn State Endocrinology Links**
    http://www.hmc.psu.edu/endocrinology/links/
16. **Sicklehut Endocrinology Links**
    http://www.sicklehut.com/endocrinology/index.asp
17. **The Society for Endocrinology**
    http://www.endocrinology.org/
18. **The Society for Endocrinology - Links to other sites**
    http://www.endocrinology.org/SFE/gateway.htm
19. **Web site for Endocrinology.**
    http://endo.endojournals.org/
20. **Yahoo**
    http://www.yahoo.com/

CUPRINS